

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 11 月 7 日 (07.11.2002)

PCT

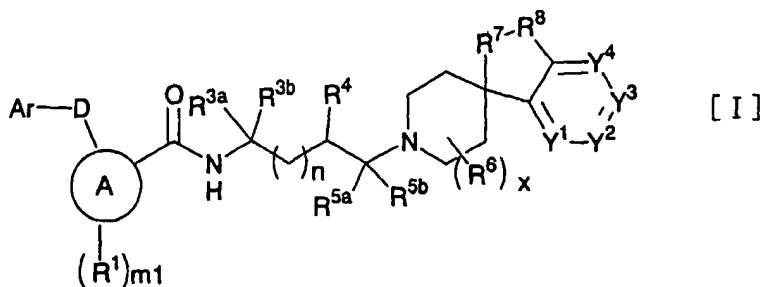
(10) 国際公開番号  
WO 02/088089 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 221/20,  
403/12, 413/12, 491/107, 491/30, A61K 31/438, 31/444,  
31/455, 31/497, A61P 3/04, 9/02, 13/02, 25/00, 25/04,  
25/18, 25/24, 25/28, 25/30, 29/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/03878
- (22) 国際出願日: 2002 年 4 月 18 日 (18.04.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2001-121543 2001 年 4 月 19 日 (19.04.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD.)  
[JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 相良 武 (SAGARA,Takeshi) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市 大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP).
- (74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD.); 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,

[続葉有]

(54) Title: SPIROPIPERIDINE DERIVATIVES, NOCICEPTIN RECEPTOR ANTAGONISTS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT AND MEDICINAL COMPOSITIONS

(54) 発明の名称: スピロピペリジン誘導体、それを有効成分とするノシセプチン受容体拮抗薬及び医薬組成物



(57) Abstract: Spiropiperidine derivatives typified by compounds represented by the general formula [I]: [I] wherein the ring A, D, R<sup>1</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, Ar, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, m1, n and x are each as defined in the description. These compounds have an antagonistic effect on the binding of nociceptin to a nociceptin receptor ORL1 at an extremely low concentration, which makes them useful as analgesics for cancer pain and diseases in associated with pain, antagonists to narcotic analgesic-tolerance, antagonists to narcotic analgesic-addiction or withdrawal syndrome, analgesic potentiators, antiobestics, brain function improving agents, remedies for Alzheimer's disease, remedies for dementia, remedies for schizophrenia, remedies for degenerative neurodegenerative diseases, antidepressants, remedies for diabetes insipidus, remedies for polyuria and remedies for hypotension.

[続葉有]



TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

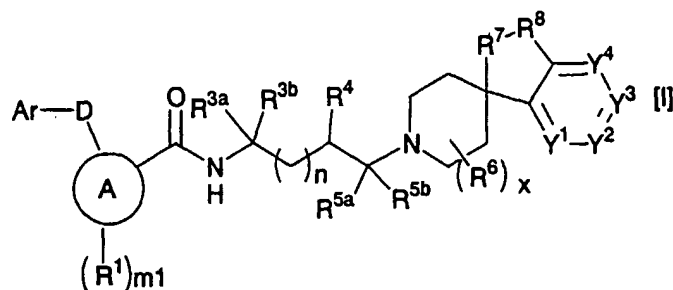
添付公開書類:  
— 国際調査報告書

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

一般式 [ I ]



[式中、A環、D、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m1、n及びxは、明細書に記載のものと同義である。]で表される化合物を代表とするスピロピペリジン誘導体に関する。この化合物は、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合をきわめて低濃度で拮抗する作用を有し、癌性疼痛、痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬等として有用である。

# 明 細 書

スピロピペリジン誘導体、それを有効成分とするノシセプチン受容体拮抗薬及び医薬組成物

5

## 技 術 分 野

本発明は、医薬の分野において有用なスピロピペリジン誘導体に関する。この化合物は、ノシセプチン受容体ORL1 (Opioid receptor like-1受容体) へのノシセプチンの結合を阻害する作用を有し、鎮痛薬、モ  
 10 ルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬と  
 15 して有用である。

## 背 景 技 術

ノシセプチン (orphanin FQと同一物質) は、オピオイドペプチドと類似の構造を持つ17アミノ酸よりなるペプチドである。ノシセプチンは侵害  
 20 刺激に対する反応性の増強活性、食欲増進活性、空間学習能力を低下させる活性、古典的オピエイト作動薬の鎮痛作用に対する拮抗作用、ドーパミン放出抑制作用、水利尿作用、血管拡張作用及び全身血圧降下作用などを有しており、脳内でノシセプチン受容体ORL1を介して痛みや食欲の調節又は記憶・学習等に関与していると考えられている [ネイチャー (Nature)、377巻、532頁 (1  
 25 995年) ; ソサイエティー・フォー・ニューロサイエンス (Society for Neuroscience)、22巻、455頁 (1996年) ; ニューロレポート (NeuroReport)、8巻、423頁 (1997年) ; ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (Eur. J. N

euroscience)、9巻、194頁(1997年);ニューロサイエンス(Neuroscience)、75巻、1頁及び333頁(1996年);ライフ・サイエンス(Life Sciences)、60巻、PL15頁及びPL141頁(1997年);プロシーディング・フォー・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proceedings for National academy of sciences)、94巻、14858頁(1997年)参照]。

又、ノシセプチン受容体ORL1の発現が阻止されたノックアウト・マウスにおいては、モルヒネ耐性が減弱されること、又は記憶・学習能力が向上することが知られている[ニューロサイエンス・レターズ(Neuroscience Letters)、237巻、136頁(1997年);ネイチャー(Nature)、394巻、577頁(1998年)参照]。

更に、ノシセプチン自身がモルヒネ退薬時に見られるような禁断症状様の作用を引き起こすこと、非ペプチド性のノシセプチン受容体アンタゴニストが、モルヒネ耐性、依存性、退薬症候群様の症状を改善することが示されている[サイコファーマコロジー(Psychopharmacology)、151巻、344-350頁(2000年)、ジャーナル オブ ニューロサイエンス(Journal of Neuroscience)、20巻、7640頁(2000年)参照]。

一方、ノシセプチン前駆蛋白質の欠損マウスにおいては、不安様作用およびストレスに対する反応の変化が示されている「プロシーディング・フォー・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス(Proceedings for National academy of sciences)、96巻、10444頁(1999年)参照]。

したがって、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害する物質は、癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬症候群の克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。

ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を特異的に阻害する物質としては、例えば国際公開公報WO99/36421号、WO99/59997号、WO00/14067号、WO00/27815号、WO00/31061号、ヨーロッパ特許庁公開公報EP963987A2号、EP970957A1号、日本特許公開公報2000-53572号等に記載されている。これらはいずれもスピロピペリジン環を有する化合物ではない。

一方、WO99/29696号には、特定のスピロピペリジン環を包含する化合物がOFQ（ノシセプチンと同一物）受容体のアンタゴニストとなる旨の開示がある。しかしながら、WO99/29696号に記載の化合物は、本発明の化合物の特徴である、1) スピロピペリジン環と置換基Bとが、炭素鎖長が少なくとも3のアルキレン鎖で結合されていること、2) 置換基B（-CONH-又は-NHCO-）が必須であること、3) 置換基Bが、環式基を構成する炭素原子に結合していること、4) 更に、前記環式基にスペーサーを介して又は介することなくアリール基等が結合していること、等の点で本発明の化合物と異なっている。更に、WO99/29696号に記載の化合物は、ノシセプチン受容体への結合能が十分でないためノシセプチン受容体阻害活性の点で満足のいくものではなかった。

又、本発明の化合物と類似の構造を有する化合物としては、例えば特表平10-510247号、WO98/51311号等にスピロ環を含む幅広い構造群の記載がある。しかしながらこれらの公報はいずれも具体的なスピロピペリジン環化合物は開示しておらず、又、これらの公報に記載の化合物は、本願発明の化合物の置換基Bに相当する部分が環式基（本願においてはA環に相当する）上の窒素原子に結合しており、置換基Bが環式基（A環）上の炭素原子に結合することを特徴とする本化合物とは構造を異にするものである。更に、これらは $\alpha$ -アドレナリンレセプター拮抗作用を有するものであり、本発明に係るノシセプチン受容体拮抗作用とは関連のないものである。

## 発 明 の 開 示

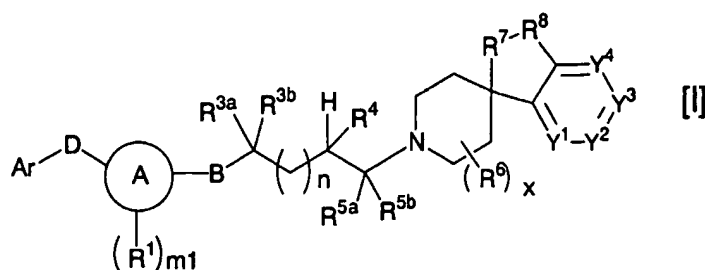
本発明は、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合をきわめて低

濃度で拮抗する作用を有する新規なスピロピペリジン誘導体を提供するとともに、これを適用した鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作用増強薬抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬を提供することを目的とする。

本発明者らは、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合を阻害する化合物につき鋭意検討を行い、従来のノシセプチン受容体の拮抗薬とは構造が異なる、1) ピペリジン環の4位に5員のスピロ環が縮合し、更に該5員にベンゼン環が縮合した構造、即ち、スピロピペリジン環を有し、2) 該ピペリジン環の窒素原子と置換基B(−CONH−又は−NHCO−)とが、炭素鎖長が3又は4のアルキレン鎖で結合され、3) 置換基Bは、環式基(A環)の環を構成する炭素原子に結合し、4) 更に、A環上の置換基Bが結合する炭素原子に隣接する原子上に、スペーサーDを介して又は介することなくArが結合していること、を特徴とする特定の化合物が、文献未記載の新規物質であって、又、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合をきわめて低濃度で拮抗することを見いだすとともに、これらの化合物がノシセプチン受容体に関連する疾患の治療薬として有効であることを見だし、かかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、

(1) 一般式 [I]



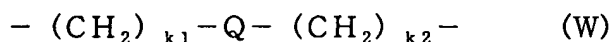
[式中、



(以下「A環」という。)は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択される1種若しくは2種以上の複素原子を含有してもよい、3～6員の単環性の芳香族環又は脂肪族環を表す。

- 5 置換基Bは、A環の環を構成する炭素原子に結合しており、 $-\text{CONH}-$ 又は $-\text{NHCO}-$ を表す。

- 置換基Dは、A環において置換基Bが結合する炭素原子に隣接した原子に結合しており、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 又は $-\text{[C}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})]_{m2}-$ を表す。 $m2$ は、1又は2の整数を表す。 $\text{R}^{2a}$ 及び $\text{R}^{2b}$ は、  
10 各々同一又は異なって、水素原子、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表し、そしてAr上に置換基がある場合には $\text{R}^{2a}$ 又は $\text{R}^{2b}$ のいずれか一方とAr上の置換基とがいっしょになって、一般式(W)



- [式中、Qは、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{NH}-$ を表す。 $k1$ 及び $k2$ は、  
15 同一又は異なって、0又は1～2の整数を表す。但し、 $k1$ 及び $k2$ が同時に0となることはない。]で表される置換基を形成してもよい。

- $\text{R}^1$ は、A環の環を構成する炭素原子に結合しており、各々同一又は異なって、水酸基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホキシド基、低級アルキルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニルアミノ基又はグループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を表すか、  
20 2つの $\text{R}^1$ がいっしょになってオキシ基を形成する。

$m1$ は、0又は1～4の整数である。

- 25  $n$ は、0又は1を表す。

$\text{R}^{3a}$ 及び $\text{R}^{3b}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表す。

$\text{R}^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～3のアルキル基又

は炭素数 1～3 のハロゲン化アルキル基を表す。

$R^{5a}$  及び  $R^{5b}$  は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1～3 のアルキル基又は炭素数 1～3 のハロゲン化アルキル基を表す。

そして  $R^{3b}$  と  $R^{5a}$  とがいっしょになって  $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$  又は  $-CH_2CH_2CH_2-$  を形成してもよい。

$R^6$  は、各々同一又は異なって、ハロゲン原子又は炭素数 1～3 のアルキル基を表す。x は、0 又は 1～8 の整数を表す。

$R^7$  は、 $-O-$  若しくは  $-CH_2-$  を表すか、又は  $R^7$  と  $R^8$  とがいっしょになって  $-CH=CH-$  を形成する。

$R^8$  は、 $-O-$ 、 $-CH_2-$  若しくは  $-C(O)-$  を表すか、又は  $R^7$  と  $R^8$  とがいっしょになって  $-CH=CH-$  を形成する。但し、 $R^7$  と  $R^8$  とが同時に  $-O-$  となることはない。

$A_r$  は、置換基を有していてもよい単環性若しくは双環性のアリール基又はヘテロアリール基を表し、該置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びグループ  $\alpha$  からなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基からなる群から選択される 1 種若しくは 2 種以上であり、そして該置換基は、 $R^{2a}$  又は  $R^{2b}$  といっしょになって、一般式 (W)

$-(CH_2)_{k1}-Q-(CH_2)_{k2}-$  (W)

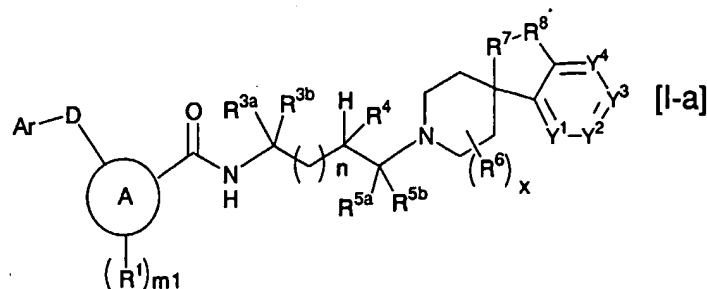
[式中、Q は、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$  又は  $-NH-$  を表す。k1 及び k2 は、同一又は異なって、0 又は 1～2 の整数を表す。但し、k1 及び k2 が同時に 0 となることはない。] で表される置換基を形成してもよい。

$Y^1$  は、 $-CR^{9a}-$  又は  $-N-$  を表し、 $Y^2$  は、 $-CR^{9b}-$  又は  $-N-$  を表し、 $Y^3$  は、 $-CR^{9c}-$  又は  $-N-$  を表し、そして  $Y^4$  は、 $-CR^{9d}-$  又は  $-N-$  を表す。 $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$  及び  $R^{9d}$  は、各々同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表す。但し、 $Y^1 \sim Y^4$  のうち同時に 2 つ以上が  $-N-$  となることはない。] で表されるスピロピペリジン誘導体又はその薬学上許容される塩、



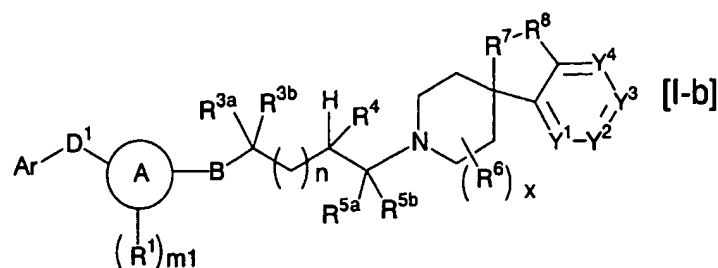
グループ  $\alpha$  : 水酸基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び低級アルキルカルボニル基。

(2) スピロピペリジン誘導体が、一般式 [I-a]



- 5 [式中、A環、D、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Ar、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $m_1$ 、 $n$ 及び $x$ は、前記に同じである。] で表されるものである (1) に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、

(3) スピロピペリジン誘導体が、一般式 [I-b]



- 10 [式中、 $D^1$ は、A環において置換基Bが結合する炭素原子に隣接した原子に結合しており、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_{m_2}-$ を表す。A環、B、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Ar、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、 $n$ 及び $x$ は、前記に同じである。] で表されるものである (1) に記載の化合物又はその薬学上許容
- 15 される塩、

(4) 置換基Dが、基 $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_{m_2}-$

[式中、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $m_2$ は、前記に同じである。] である (1) に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、

- (5) Arが、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有して
- 20 いてもよいピロール基、置換基を有していてもよいオキサゾール基及び置換基を有していてもよいイミダゾール基からなる群から選択される基である (1) に記

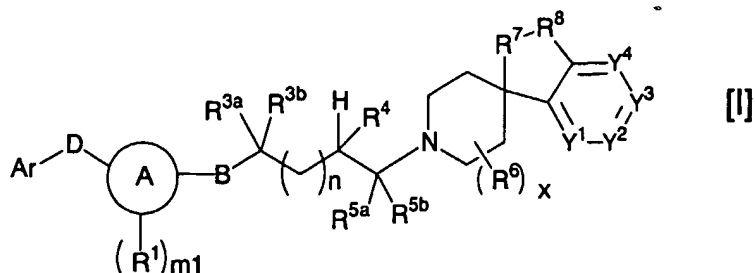
載の化合物又はその薬学上許容される塩、

(6)  $R^7$ が、 $-O-$ であり、且つ $R^8$ が、 $-CH_2-$ である(1)に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、

(7)  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 及び $Y^4$ が、いずれも $-CH-$ である(1)に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、

(8) 一般式 [I] で表される化合物又はその薬学上許容される塩を含有する医薬組成物、

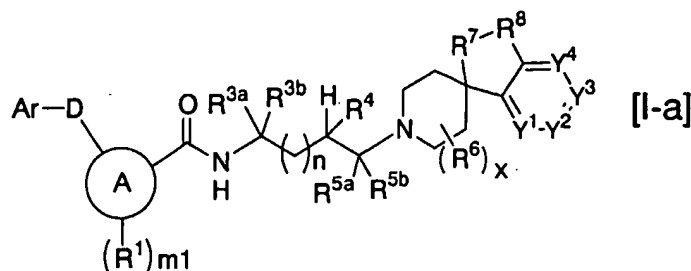
(9) 一般式 [I]



10 [式中、A環、B、D、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Ar、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、m1、n及びxは、前記に同じである。] で表される化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分とするノシセプチン受容体拮抗薬、

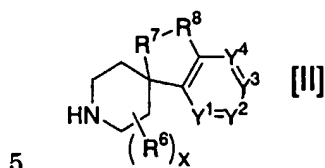
(10) 一般式 [I] で表される化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分とする、鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬、

20 (11) 一般式 [I-a]

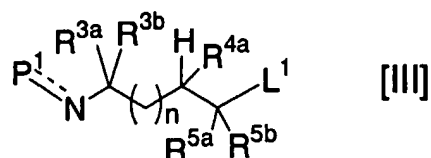


[式中、A環、D、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Ar、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、m1、n及びxは、前記に同じである。]で表される化合物の製造方法であって、

(1a) 一般式 [I I]



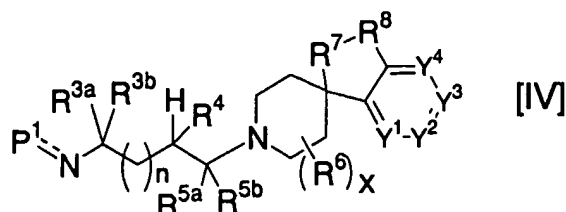
[式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 及びxは、前記に同じである。]で表される化合物と、一般式 [I I I]



[式中、 $P^1$ は、保護基を表す。 $L^1$ は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基及びp-トルエンスルホニルオキシ基からなる群から選択される脱離基を表すか、又は $L^1$ と $R^{4a}$ とがいっしょになって、エーテル結合(—O—)を形成する。 $R^{4a}$ は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基若しくは炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表すか、又は $R^{4a}$ と $L^1$ とがいっしょになってエーテル結合(—O—)を形成する。 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ は、前記に同じである。]で表される化合物を、塩基性触媒の存在下又は非存在下で縮合して一般式 [I V]

10

15

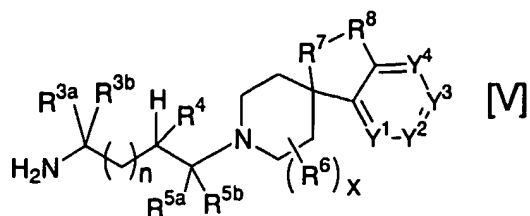


[式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $P^1$ 、n及びxは、前記に同じである。]で表される化合物を得る工程、

(1b) 一般式 [I V] で表される化合物の保護基 $P^1$ を除去し、一般式 [V]

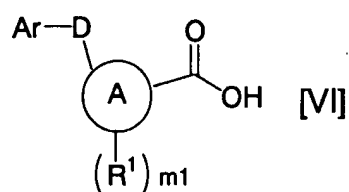
20

10



[式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、n及びxは、前記に同じである。] で表される化合物を得る工程、

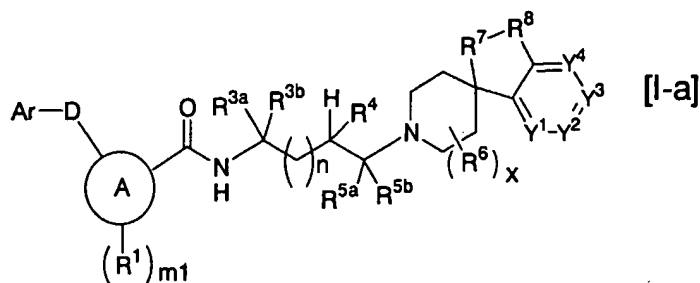
(1c) 一般式 [V] で表される化合物と、一般式 [VI]



5

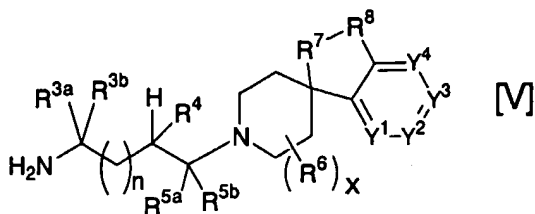
[式中、A環、Ar、D、R<sup>1</sup>及びm1は、前記に同じである。] で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合する工程、を包含する方法、

(12) 一般式 [I-a]

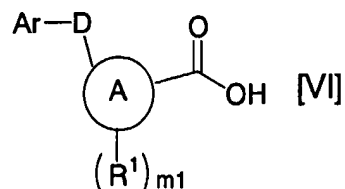


10 [式中、A環、D、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m1、n及びxは、前記に同じである。] で表される化合物の製造方法であって、

一般式 [V]

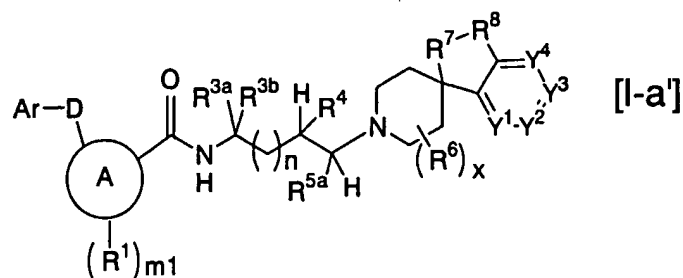


15 [式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、n及びxは、前記に同じである。] で表される化合物と一般式 [VI]



[式中、A環、Ar、D、R<sup>1</sup>及びm<sub>1</sub>は、前記に同じである。] で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合する工程、を包含する方法、

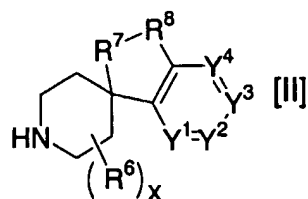
(13) 一般式 [I-a']



5

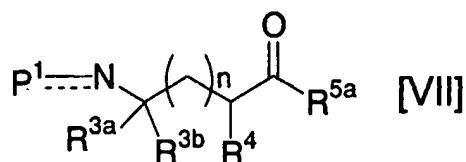
[式中、A環、D、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m<sub>1</sub>、n及びxは、前記に同じである。] で表される化合物の製造方法であって、

(2a) 一般式 [II]



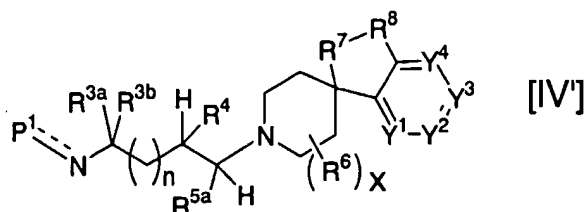
10

[式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>及びxは、前記に同じである。] で表される化合物と一般式 [VII]



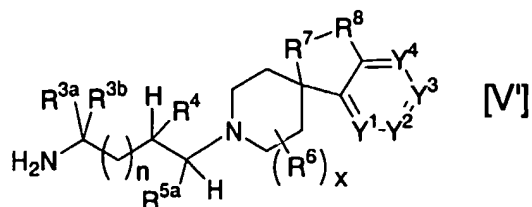
[式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>及び、nは、前記に同じである。P<sup>1</sup>は、保護基を表す。] で表される化合物を還元剤の存在下で縮合して一般式 [IV']

15



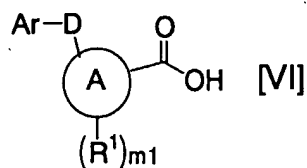
[式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $P^1$ 、 $n$ 及び $x$ は、前記に同じである。]で表される化合物を得る工程、

(2b) 一般式 [IV'] で表される化合物の保護基  $P^1$  を除去し、一般式  
5 [V']



[式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $x$ 及び $n$ は、前記に同じである。]で表される化合物を得る工程、

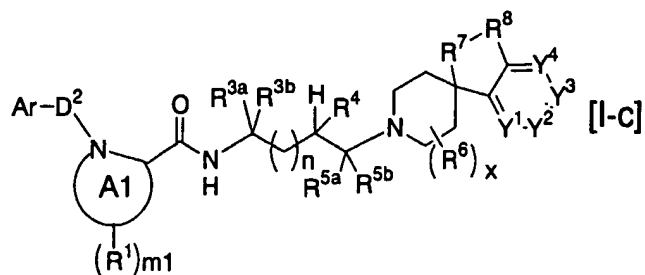
(2c) 一般式 [V'] で表される化合物と、一般式 [VI]



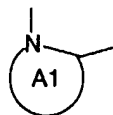
10

[式中、A環、D、Ar、 $R^1$ 及び $m_1$ は、前記に同じである。]で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合する工程、を包含する方法、

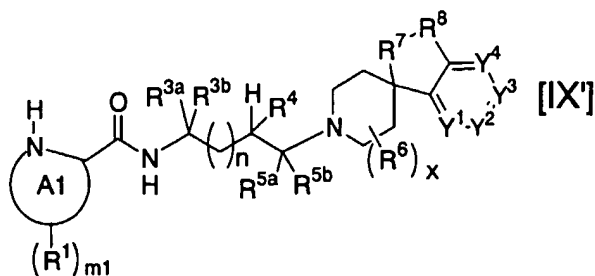
(14) 一般式 [I-c]



15 [式中、 $D^2$ は、 $-CO-$ 又は $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_{m_3}-CH(R^{2c})-$ を表す。 $R^{2c}$ は、 $R^{2a}$ と同義である。 $m_3$ は、0又は1を表す。A1環

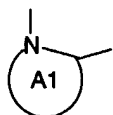


- は、窒素原子を少なくとも1つ含有している3～6員の単環性の芳香族環又は脂肪族環を表し、 $-\text{CONH}-$ は、A1環上において置換基 $\text{D}^2$ が結合している窒素原子に隣接した炭素原子上に結合している。 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^{3b}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、  
 5  $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{Ar}$ 、 $\text{Y}^1$ 、 $\text{Y}^2$ 、 $\text{Y}^3$ 、 $\text{Y}^4$ 、 $m1$ 、 $n$ 及び $x$ は、前記に同じである。] で表される化合物の製造方法であって、  
 一般式 [IX']



[式中、A1環

10



$\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^{3b}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{Y}^1$ 、 $\text{Y}^2$ 、 $\text{Y}^3$ 、 $\text{Y}^4$ 、 $m1$ 、 $n$ 及び $x$ は、前記に同じである。] で表される化合物と、一般式 [X]

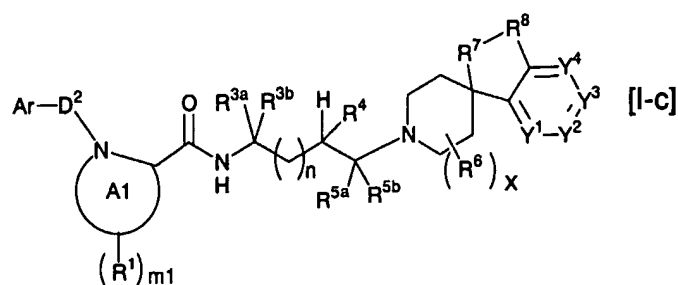
$\text{Ar}-\text{Z}$  [X]

- [式中、Zは、 $-\text{[C(R}^{2a})\text{(R}^{2b})\text{]}_{m3}-\text{CO}-\text{R}^{2c}$ 、又は $-\text{COOH}$ 若  
 15 しくはその反応性誘導体を表す。 $\text{R}^{2c}$ は、 $\text{R}^{2a}$ と同義である。 $m3$ は、0又は1を表す。 $\text{Ar}$ は、前記に同じである。] で表される化合物とを縮合する工程を包含する方法、に関する。

更に本発明は、

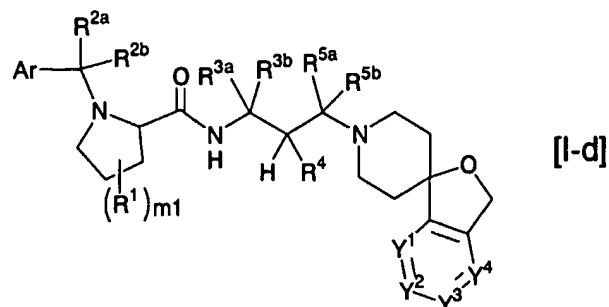
(15) 一般式 [I-c]

14



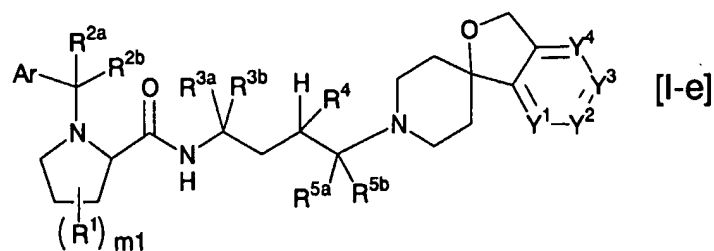
[式中、A1環、D<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m<sub>1</sub>、n及びxは、前記に同じである。] で表される化合物又はその薬学上許容される塩、

5 (16) 一般式 [I-d]



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、Ar及びm<sub>1</sub>は、前記に同じである。] で表される化合物又はその薬学上許容される塩、

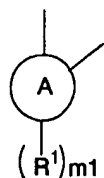
10 (17) 一般式 [I-e]



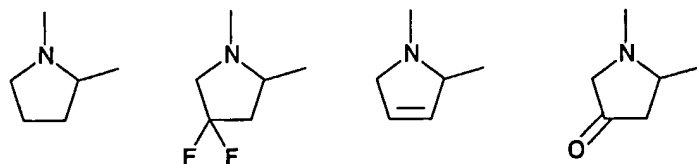
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、Ar及びm<sub>1</sub>は、前記に同じである。] で表される化合物又はその薬学上許容される塩、

15 (18) 置換基R<sup>1</sup>を含むA環部分、即ち、下式





で表される部分が、下記の群から選択されるものである（１）から（７）に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、

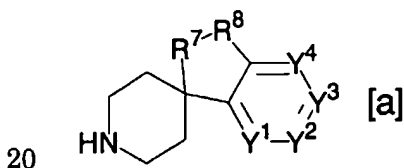


- 5           （１９）       鎮痛、麻薬性鎮痛薬耐性克服、麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服、鎮痛作用増強、抗肥満、脳機能改善、アルツハイマー病予防、アルツハイマー病治療、痴呆症予防、抗痴呆、精神分裂症治療、パーキンソン病治療、舞踏病治療、抗うつ、尿崩症治療、多尿症治療又は低血圧治療に適する医薬組成物の調製のための（１）から（７）に記載の化合物又はその塩の使用、

- 10           （２０）       （１）から（７）に記載の化合物又はその薬学上許容される塩を患者に投与することを特徴とする、鎮痛、麻薬性鎮痛薬耐性克服、麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服、鎮痛作用増強、抗肥満、脳機能改善、アルツハイマー病治療、痴呆症治療、精神分裂症治療、パーキンソン病治療、舞
- 15   踏病治療、抗うつ、尿崩症治療、多尿症治療又は低血圧治療の方法、に関する。

以下に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

本発明においてスピロピペリジンとは、ピペリジン環の４位の炭素原子に５員環基構造がスピロ結合してスピロ環をなし、更に、該スピロ環が芳香族環と縮合している、式〔a〕で表される基をいう。



「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が例示される。

「低級アルキル基」としては、炭素数 1～6 の直鎖状又は炭素数 3～6 の分岐鎖状のアルキル基が例示され、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等が挙げられる。

「炭素数 1～3 のハロゲン化アルキル基」としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等の炭素数 1～3 のアルキル基における任意の水素原子が 1 又は 2 以上のハロゲン原子で置換されている基を表し、例えばモノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、モノクロロメチル基、ジクロロメチル基、モノフルオロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基、モノクロロエチル基、ジクロロエチル基、モノフルオロプロピル基、ジフルオロプロピル基、モノクロロプロピル基、ジクロロプロピル基等が挙げられる。

「オキシ基」とは、2つの置換基がそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を形成する基を意味する。

「フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基」としては、酸素原子に前記低級アルキル基又はフッ素原子で置換されている低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的には低級アルキルオキシ基としてメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基等が挙げられ、又、フッ素原子で置換されている低級アルキルオキシ基としてフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等が挙げられる。

「モノ低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピ

ルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的にはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」としては、スルホニル基に前記低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的にはメチルスルホニル基、メチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホキシド基」としては、スルホキシド(—SO—)基に前記低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的にはメチルスルホキシド基、エチルスルホキシド基、プロピルスルホキシド基、イソプロピルスルホキシド基、ブチルスルホキシド基、sec-ブチルスルホキシド基、tert-ブチルスルホキシド基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキルスルホニル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニル基」としては、カルボニル基に前記低級アルキル基が置換した基が例示され、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニルアミノ基」としては、アミノ基に前記低級アルキルカルボニル基がモノ置換した基が例示され、具体的にはアセトアミド基、プロピオニルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等が挙げられる。

「低級アルキルカルボニルオキシ基」としては、酸素原子に前記低級アルキルカルボニル基が置換した基が例示され、具体的にはアセトキシ基、プロピオニル

オキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等が挙げられる。

- 「グループ $\alpha$ 」からなる群から選択される置換基としては、水酸基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び低級アルキルカルボニル基からなる群から選択される置換基をいう。

- 「グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基」としては、低級アルキル基にグループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基が置換した基、及び置換基を有していない低級アルキル基が例示され、又、該低級アルキル基はグループ $\alpha$ からなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基で置換されていてもよい。

一般式〔I〕で表されるスピロペリジン誘導体の「薬学上許容される塩」とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、アミノ基を有する場合の当該アミノ基における酸付加塩又はペリジン環を含む塩基性複素環における酸付加塩の塩類が例示される。

- 該酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩、メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が例示される。

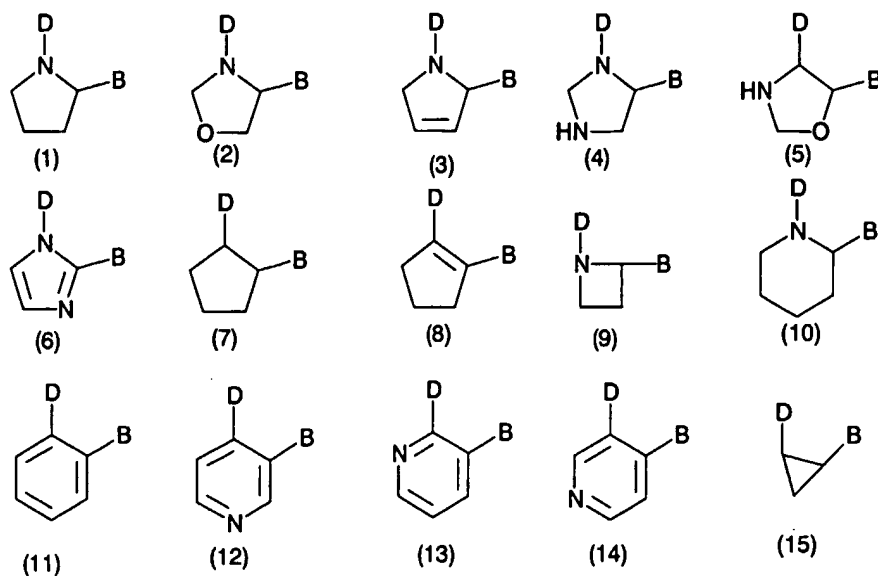
- 以下、本発明の化合物を更に具体的に開示するため、一般式〔I〕において用いられる各種記号につき、具体例を挙げて詳細に説明する。

- 一般式〔I〕においてA環としては、3～6員環の単環性の芳香族環又は脂肪族環が例示され、環を構成する原子として窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択される1種若しくは2種以上の複素原子を含有してもよく、好ましくは窒素原子及び／又は酸素原子を含有し、より好ましくは窒素原子を含有する。

具体的な芳香族環としては、ベンゼン環、ピロール環、フラン環、チオフェン環、イミダゾリン環、ピラゾリン環、チアゾリン環、イソチアゾリン環、オキサゾリン環、イソオキサゾリン環、トリアゾリン環、テトラゾリン環、オキサジア

- ゾリン環、チアジアゾリン環、ピリジン環、ピラジン環、ピリミジン環、ピリダジニン環、インドリン環等が例示され、又、脂肪族環としてはシクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、デヒドロピロリジン環、アゼチジン環、ピロリジン環、ピロリドン環、オキサゾリドン環、イミダゾリドン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、イミダゾリン環、オキサゾリン環、イソオキサゾリン環等が例示される。

- 好ましい3～6員の単環性の芳香族環又は脂肪族環としては、下記の構造のものが推奨される（下記の構造において、B及びDは、置換基の結合を示す。又、  
10 R<sup>1</sup>は省略している）。



上記A環のなかでも、

- 1) 5員、
- 15 2) 複素原子として窒素原子を含有する環、
- 3) 複素原子として窒素原子を含有し、置換基Dが該窒素原子に結合している環（即ち、以下で述べるA 1環に該当する）、
- 4) 5員であって複素原子として窒素原子を含有し、置換基Dが該窒素原子に結合している環、が推奨され、特に、構造（1）が推奨される。
- 20 一般式 [I] におけるR<sup>1</sup>は、A環の環を構成する任意の炭素原子上に結合し

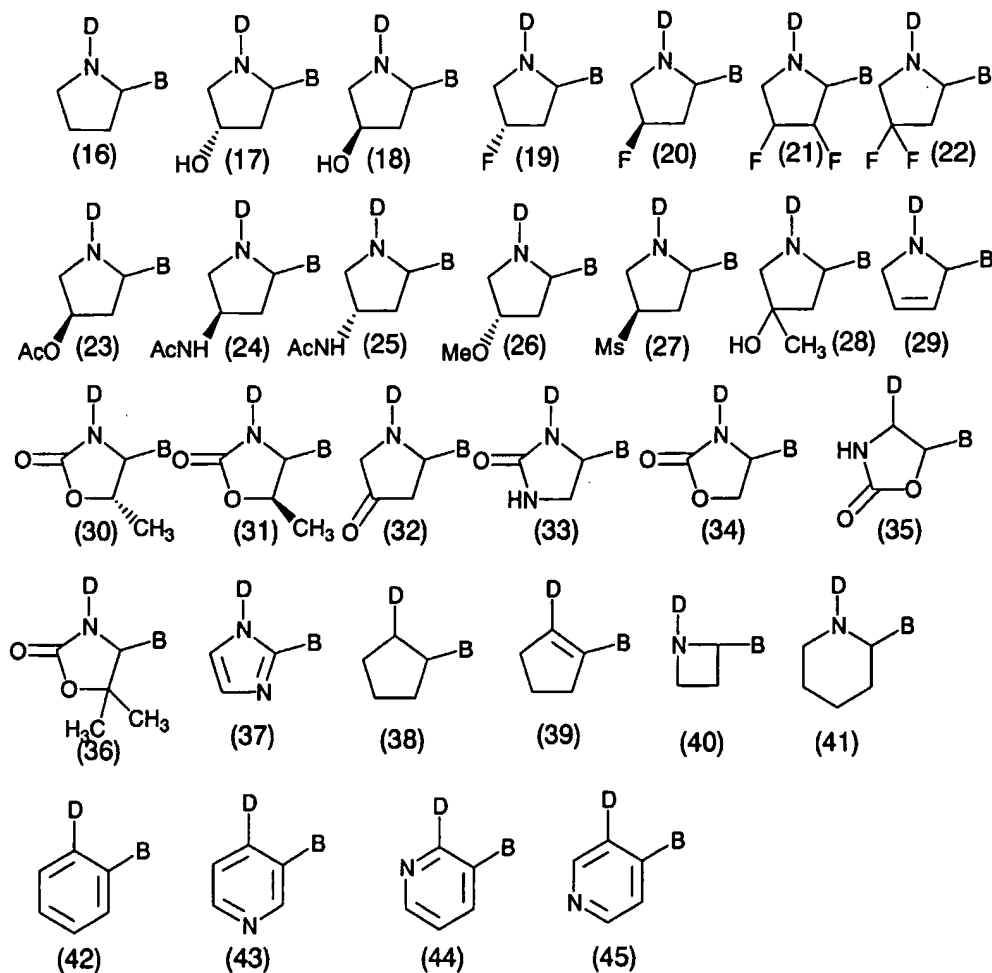
ており、具体的には、水酸基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホキシド基、低級アルキルスルホニルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、グループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基等が例示され、そして2つの $R^1$ がいっしょになってオキシ基、が例示される。 $m_1$ は、0又は1～4の整数を表す。 $m_1 = 0$ のとき、A環には $R^1$ の代わりに水素原子が結合していることを表す。

好ましい $R^1$ としては、水酸基の他に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチルアミノ基、エチルアミノ基、 $n$ -プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基等のモノ低級アルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ( $n$ -プロピル)アミノ基、ジイソプロピルアミノ基等のジ低級アルキルアミノ基；メチルスルホニル基、エチルスルホニル基等の低級アルキルスルホニル基；メチルスルホキシド基、エチルスルホキシド基等の低級アルキルスルホキシド基；メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基等の低級アルキルスルホニルアミノ基；メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、モノフルオロメチルオキシ基、ジフルオロメチルオキシ基等のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基；アセチルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基等の低級アルキルカルボニルオキシ基；アセトアミド基、エチルカルボニルアミノ基等の低級アルキルカルボニルアミノ基；メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基等の低級アルキル基；クロロメチル基、クロロエチル基、フルオロメチル基、フルオロエチル基等のハロゲン原子を有している低級アルキル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基等の水酸基を有している低級アルキル基；メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、イソプロピルアミノメチル基等のモノ低級アルキルアミノ基を有している低級アルキル基；ジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、ジイソプロピルアミノメチル基等のジ低級アルキルアミノ基を有している低級アルキル基；メチルカルボニルメチル基、エチルカルボニルメチル基等の低級アルキルカルボニル基を有している低級アルキル基等が例示

される。

なかでも置換基を有していない（即ち、 $m=0$ ）か、水酸基；フッ素原子；メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基等の炭素数1～3のアルキル基；メトキシ基、エトキシ基等の炭素数1～3のアルキルオキシ基；2つのR<sup>1</sup>がいっしょになってオキソ基（窒素原子を含有する環式基の場合は、オキソ基が窒素原子のベータ位に位置するもの）等が推奨される。

A環とR<sup>1</sup>との組み合わせとして、好ましくは下記のものが例示される。



[Ms は、メタンスルホニル基の略であり、以下「メシル基」ということがあ  
る。]

上記組み合わせのなかでもより好ましくは、構造（16）～（22）、構造（26）、構造（29）、構造（32）、構造（40）及び構造（41）等が推奨され、特に好ましくは構造（16）、構造（22）、構造（29）及び構造

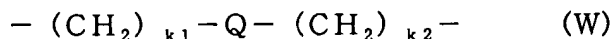
(32) が推奨される。

置換基Bは、 $-\text{CONH}-$ 又は $-\text{NHCO}-$ を表し、特に $-\text{CONH}-$  (A環側にアミド基の炭素原子が結合している) が推奨される。置換基Bは、A環の環を構成する任意の炭素原子に結合している。又、置換基BのA環における立体配置は特に限定されず、(R)配置、(S)配置、又はそれらの混合物のいずれでも差しつかえない。

置換基Dは、A環において置換基Bが結合する炭素原子に隣接した原子 (例えば、炭素原子又は窒素原子、好ましくは窒素原子) に結合しており、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 又は $-\text{[C}(\text{R}^{2a})(\text{R}^{2b})\text{]}_{m2}-$ を表す。 $m2$ は、1又は2の整数を表す。

本発明においては、置換基Bと置換基DをA環上で互いに隣接した原子上に配置させることにより、ノシセプチン受容体への拮抗作用を増大させることができる。

一方、 $\text{R}^{2a}$ 及び $\text{R}^{2b}$ は、各々同一又は異なって、水素原子、炭素数1~3のアルキル基又は炭素数1~3のハロゲン化アルキル基を表し、そしてAr上に置換基がある場合、 $\text{R}^{2a}$ 若しくは $\text{R}^{2b}$ のいずれか一方とAr上の置換基とがいっしょになって、一般式(W)



[式中、Qは、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{NH}-$ を表す。 $k1$ 、 $k2$ は同一又は異なって、0又は1~2の整数を表す。但し、 $k1$ 及び $k2$ が同時に0となることはない。]で表される置換基を形成してもよい。この場合一般式(W)で表される置換基は、Ar基において置換基Dが結合している原子に隣接する原子上に結合していることが好ましい。

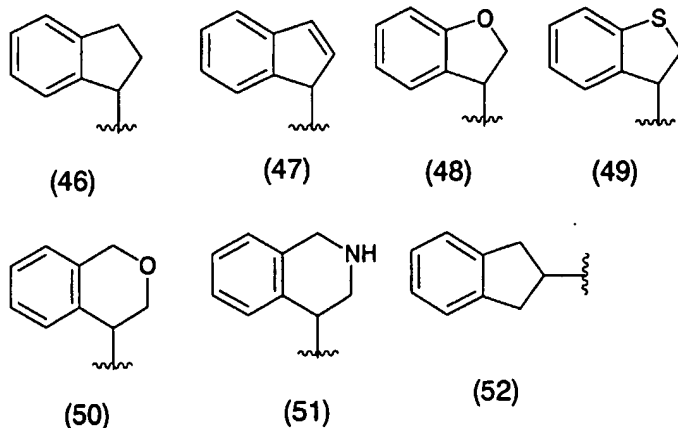
具体的な $\text{R}^{2a}$ 又は $\text{R}^{2b}$ としては、

- 25 •  $\text{R}^{2a}=\text{H}$ 、 $\text{R}^{2b}=\text{H}$ 、 $m2=1$ 、
- $\text{R}^{2a}=\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^{2b}=\text{H}$  (或いは $\text{R}^{2b}=\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^{2a}=\text{H}$ )、 $m2=1$ 、
- $\text{R}^{2a}=\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{R}^{2b}=\text{H}$  (或いは $\text{R}^{2b}=\text{CH}_2\text{F}$ 、 $\text{R}^{2a}=\text{H}$ )、 $m2=1$ 、
- $\text{R}^{2a}=\text{CF}_3$ 、 $\text{R}^{2b}=\text{H}$  (或いは $\text{R}^{2b}=\text{CF}_3$ 、 $\text{R}^{2a}=\text{H}$ )、 $m2=1$ 、
- $\text{R}^{2a}=\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^{2b}=\text{CH}_3$  (或いは $\text{R}^{2b}=\text{CH}_3$ 、 $\text{R}^{2a}=\text{CH}_3$ )、 $m2=1$ 、



- ・  $R^{2a} = C_2H_5$ 、 $R^{2b} = H$  (或いは  $R^{2b} = C_2H_5$ 、 $R^{2a} = H$ )、 $m_2 = 1$ 、
- ・  $R^{2a} = CH_3$ 、 $R^{2b} = C_2H_5$  (或いは  $R^{2b} = CH_3$ 、 $R^{2a} = C_2H_5$ )、 $m_2 = 1$ 、等が例示され、

更に、「 $R^{2a}$ 若しくは $R^{2b}$ のいずれか一方とAr基上の置換基とがいっしょ  
5 になって、一般式(W)で表される置換基を形成する」基としては、基(Ar-D-)として下記のもの为例示される。



- 置換基Dとして好ましくは-O-、-S-、-C(O)-又は-C( $R^{2a}$ )  
10 ( $R^{2b}$ )-が例示され(このグループを置換基D<sup>1</sup>という)、より好ましくは-C(O)-又は-C( $R^{2a}$ )( $R^{2b}$ )-が推奨され(このグループを置換基D<sup>2</sup>という)、そして $R^{2a}$ 及び/又は $R^{2b}$ として好ましくは、水素原子、炭素数1~3のアルキル基又は炭素数1~3のハロゲン化アルキル基が例示される。

- 置換基Dとしてもっとも好ましくは-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH  
15 (CH<sub>2</sub>F)-、-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)-等が推奨される。

置換基DがA環の環を構成する炭素原子上に結合している場合、置換基Dの立体配置は特に限定されず、(R)配置、(S)配置、又はそれらの混合物いずれでも差しつかえない。

- 一般式[I]で表される化合物において、ピペリジンの窒素原子と置換基Bと  
20 は、炭素鎖長が3(n=0の場合)又は4(n=1の場合)のアルキレン基で結合されている。このアルキレン基もノシセプチン受容体拮抗作用の点で重要な基である。

$R^{3a}$ 及び $R^{3b}$ としては、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素

数 1～3 のアルキル基又は炭素数 1～3 のハロゲン化アルキル基が例示される。

又、 $R^{3b}$ は、 $R^{5a}$ と一緒になって $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を形成してもよい。尚、 $R^{3b}$ が $R^{3a}$ と入れ替わっても差し支えない。

- 5    なかでも  $R^{3a}$  及び／又は  $R^{3b}$  として水素原子又は炭素数 1～3 のアルキル基が推奨され、より好ましくは、

- ・  $R^{3a}=\text{H}$ 、 $R^{3b}=\text{H}$ 、
- ・  $R^{3a}=\text{CH}_3$ 、 $R^{3b}=\text{H}$  (又は、 $R^{3a}=\text{H}$ 、 $R^{3b}=\text{CH}_3$ )
- ・  $R^{3a}=\text{CH}_3$ 、 $R^{3b}=\text{CH}_3$  等が推奨される。

- 10     $R^4$  としては、水素原子、ハロゲン、水酸基、炭素数 1～3 のアルキル基又は炭素数 1～3 のハロゲン化アルキル基が例示され、好ましくは水素原子又はフッ素原子が推奨される。

$R^{5a}$  及び  $R^{5b}$  としては、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数 1～3 のアルキル基又は炭素数 1～3 のハロゲン化アルキル基が例示される。

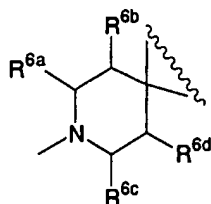
- 15    又、 $R^{3b}$ と $R^{5a}$ とが一緒になって $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を形成してもよい。又、 $R^{5a}$ が $R^{5b}$ と入れ替わっても差し支えない。

好ましい  $R^{5a}$  及び／又は  $R^{5b}$  としては、水素原子又は炭素数 1～3 のアルキル基が例示され、より好ましくは、

- 20    ・  $R^{5a}=\text{H}$ 、 $R^{5b}=\text{H}$ 、
- ・  $R^{5a}=\text{H}$ 、 $R^{5b}=\text{CH}_3$  (又は  $R^{5a}=\text{CH}_3$ 、 $R^{5b}=\text{H}$ )、
  - ・  $R^{5a}=\text{CH}_3$ 、 $R^{5b}=\text{CH}_3$ 、等が推奨される。

- 一般式 [I] において  $R^6$  は、ピペリジン環の環を構成する任意の炭素原子に結合しており、ハロゲン原子又は炭素数 1～3 のアルキル基を表す。x は、0 又は 1～8 の整数を表す。x が 0 のとき、 $R^6$  の代わりに水素原子が結合していることを表す。 $R^6$  として好ましくは、フッ素原子であるか、又は  $x=0$  が例示される。
- 25

$R^6$  がフッ素原子の場合、下記の式



において、 $R^{6b}$ 及び／又は $R^{6d}$ がフッ素原子のものが特に推奨される。

一般式 [I] において $R^7$ としては、 $-O-$ 又は $-CH_2-$ を表すか、若しくは $R^7$ と $R^8$ とがいっしょになって $-CH=CH-$ を形成する。

- 5 一方、 $R^8$ としては、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 又は $-C(O)-$ を表すか、又は $R^7$ と $R^8$ とがいっしょになって $-CH=CH-$ を形成する。但し、 $R^7$ と $R^8$ とが同時に $-O-$ となることはない。

具体的な $R^7$ 及び $R^8$ の組み合わせとして、

- $R^7=O$ 、 $R^8=CH_2$ 、
- 10 •  $R^7=O$ 、 $R^8=CO$ 、
- $R^7=CH_2$ 、 $R^8=CH_2$ 、
- $R^7=CH_2$ 、 $R^8=O$ 、
- $R^7=CH_2$ 、 $R^8=CO$ 、
- $R^7$ と $R^8$ とがいっしょになって $-CH=CH-$ を形成する、等が例示され、
- 15 特に、 $R^7=O$ 、 $R^8=CH_2$ が推奨される。

一般式 [I] において $Y^1$ は、 $-CR^{9a}-$ 又は $-N-$ を表し、 $Y^2$ は、 $-CR^{9b}-$ 又は $-N-$ を表し、 $Y^3$ は、 $-CR^{9c}-$ 又は $-N-$ を表し、そして $Y^4$ は $-CR^{9d}-$ 又は $-N-$ を表す。但し、 $Y^1 \sim Y^4$ のうち同時に2つ以上が $-N-$ となることはない。以下、「 $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 及び $R^{9d}$ をまとめて $R^9$ ということ

- 20 がある。

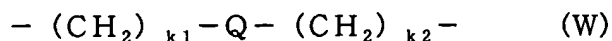
具体的な $R^9$ としては、水素原子以外にフッ素原子、塩素原子等のハロゲン、メチル基、エチル基、プロピル基等の低級アルキル基が例示され、好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基等が推奨される。

具体的な組み合わせとしては、

- 25 •  $Y^1=Y^2=Y^3=Y^4=CR^9$ 、
- $Y^1=N$ 、 $Y^2=Y^3=Y^4=CR^9$ 、

- ・  $Y^2=N$ ,  $Y^1=Y^3=Y^4=CR^9$ ,
- ・  $Y^3=N$ ,  $Y^1=Y^2=Y^4=CR^9$ ,
- ・  $Y^4=N$ ,  $Y^1=Y^2=Y^3=CR^9$ 等が例示され、なかでも
- ・  $Y^1=Y^2=Y^3=Y^4=CH$ ,
- 5   ・  $Y^1=N$ ,  $Y^2=Y^3=Y^4=CH$ ,
- ・  $Y^2=N$ ,  $Y^1=Y^3=Y^4=CH$ ,
- ・  $Y^3=N$ ,  $Y^1=Y^2=Y^4=CH$ ,
- ・  $Y^1=Y^2=Y^4=CH$ ,  $Y^3=CF$ ,
- ・  $Y^1=Y^3=Y^4=CH$ ,  $Y^2=CF$ ,
- 10   ・  $Y^1=Y^2=Y^4=CH$ ,  $Y^3=C(CH_3)$ ,
- ・  $Y^1=Y^3=Y^4=CH$ ,  $Y^2=C(CH_3)$ ,
- ・  $Y^2=Y^3=Y^4=CH$ ,  $Y^1=C(CH_3)$ 等が好ましく、特に  $Y^1=Y^2=Y^3=Y^4=CH$ が推奨される。

- 一般式 [I] において Ar としては、置換基を有していてもよい単環性又は双
- 15   環性のアリール基又はヘテロアリール基であり、該置換基としては、ハロゲン原子；シアノ基；フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基；アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；低級アルキルカルボニルアミノ基；低級アルキルスルホニル基；水酸基、ハロゲン、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニル基からなる群
- 20   から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基；置換基が  $R^{2a}$  又は  $R^{2b}$  といっしょになって一般式 (W)



- [式中、Qは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を表す。k1、k2は同一又は異なって、0又は1～2の整数を表す。但し、k1及びk2が同時に0となることはない。]
- 25   で表される置換基、からなる群から選択される1種若しくは2種以上の置換基が例示される。

具体的な Ar としては、フェニル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾイル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、

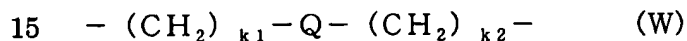
- オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ビリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基等が例示される。

なかでもフェニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ビリジル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラジニル基等が好ましく、特にフェニル基、イミダゾリル基、ピロリル基、オキサゾリル基等が推奨される。

- 10 又、Ar が有していてもよい具体的な置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨード原子等のハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基等のフッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基；アミノ基；シアノ基；メチルアミノ基、エチルアミノ基、n-プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n-ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基等のモノ低級アルキルアミノ基；ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジ(n-プロピル)アミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジ(n-ブチル)アミノ基、ジイソブチルアミノ基等のジ低級アルキルアミノ基；アセチルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、n-プロピルカルボニルオキシ基等の低級アルキルカルボニルオキシ基；アセトアミド基、エチルカルボニルアミノ基、n-プロピルカルボニルアミノ基等の低級アルキルカルボニルアミノ基；メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基等の低級アルキルスルホニル基；メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロ

- 5   ピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基等の低級アルキル基；ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基等の水酸基を有している低級アルキル基；クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基等のハロゲン
 10   を有している低級アルキル基；メチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、プロピルアミノメチル基、イソプロピルアミノメチル基等のモノ低級アルキルアミノ基を有している低級アルキル基；ジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、エチルメチルアミノメチル基等のジ低級アルキルアミノ基を有している低級アルキル基；メチルカルボニルメチル基、エチルカルボニルメチル基、n-プロピルカルボニルメチル基等の低級アルキルカルボニル基を有している低級アルキル基等が例示される。

一方、 $R^{2a}$ 又は $R^{2b}$ のいずれか一方とAr基上の置換基とがいっしょになって、一般式(W)



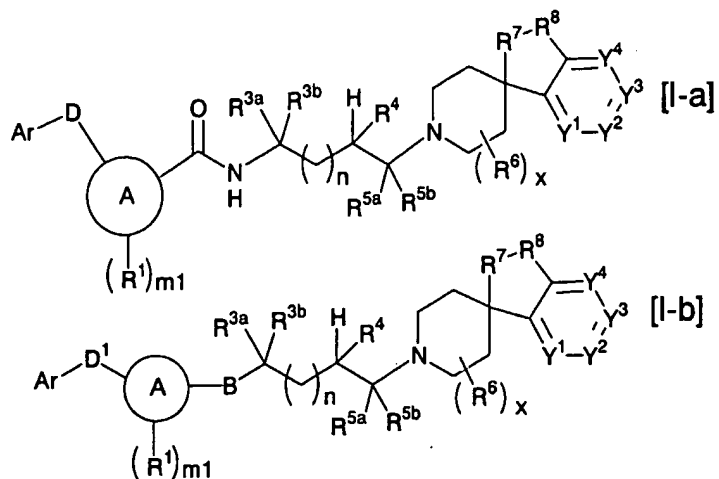
[式中、Qは、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は $-NH-$ を表す。k1、k2は同一又は異なって、0又は1～2の整数を表す。但し、k1及びk2が同時に0となることはない。]で表される置換基を形成する具体的な基としては、前記記載の通りである。

- 20   Arが有していてもよい好ましい置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が推奨される。

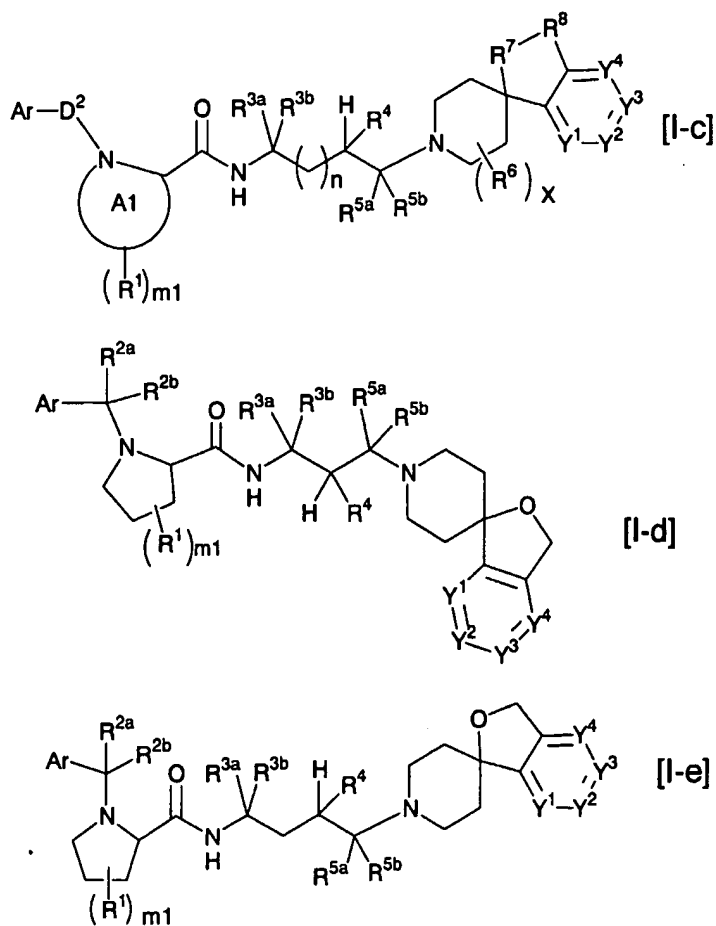
- より具体的な「置換基を有していてもよいAr」としては、フェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、4-フ
 25

- ルオロー 2-トリフルオロメチルフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2-モノフルオロメチル基、4-モノフルオロメチルフェニル基、2-ジフルオロメチル基、4-ジフルオロメチルフェニル基、2-トリル基、3-トリル基、4-トリル基、2, 4-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、2, 6-ジメトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、4-シアノフェニル基、4-メタンスルホニルフェニル基、フラン-2-イル基、フラン-3-イル基、ピロール-2-イル基、1-メチルピロール-2-イル基、イミダゾール-2-イル基、1-メチルイミダゾール-2-イル基、5-メチルイミダゾール-4-イル基、1, 4-ジメチルイミダゾール-5-イル基、4-メチルオキサゾール-5-イル基、チアゾール-2-イル基、チアゾール-4-イル基、チアゾール-5-イル基、2, 4-ジメチルチアゾール-5-イル基、イソチアゾール-4-イル基、5-メチルイソチアゾール-4-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1H-テトラゾール-5-イル基、ピラゾール-3-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-2-イル基、3-フルオロピリジン-4-イル基、2-フルオロピリジン-3-イル基、2-メトキシピリジン-3-イル基、2-メトキシピリジン-6-イル基、ピラジン-2-イル基、ピリミジン-5-イル基、2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル基、1, 2-ジヒドロピリジン-2-オン-3-イル基、2-メチルベンゾキサゾール-5-イル基、2-メチルベンゾキサゾール-6-イル基、1-メチルベンズイミダゾール-2-イル基、2-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-5-イル基、1, 2, 3-チアジアゾール-4-イル基、インダン-1-イル基等が例示され、より好ましくは2, 4-ジフルオロフェニル基、4-メチルオキサゾール-5-イル基、1-メチルピロール-2-イル基、1-メチルイミダゾール-2-イル基等が推奨される。

本発明の好ましい化合物群として一般式 [I-a] 又は一般式 [I-b] で表されるものが例示される。



上記化合物群のなかでも更に好ましくは、下記の一般式 [I - c] から一般式 [I - e] で表されるものが推奨される。



5 本発明の化合物において特に好ましくは、



- ・ 1-ベンジル-N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル] プロピル] -D-プロリンアミド、
- ・ 1-(2, 4-ジフルオロベンジル) -N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド、
- 5   ド、
- ・ 1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] -N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド、
- ・ 1-ベンジル-N-[3-スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド、
- 10   H), 4'-ピペリジン] ] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド、
- ・ 1-(2, 4-ジフルオロベンジル) -N-(3-[3-オキソスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ] ] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミド、
- ・ 1-(2, 4-ジフルオロベンジル) -N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボキサミド、
- 15   ロ-1H-ピロール-2-カルボキサミド、
- ・ (4S) -1-(2, 4-ジフルオロベンジル) -4-ヒドロキシ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミド、
- 20   ・ 1-(2, 4-ジフルオロベンジル) -4-オキソ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミド、
- ・ 1-(2, 4-フルオロベンジル) -4, 4-ジフルオロ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミド、
- 25   D-プロリンアミド、 1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル) -N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド、
- ・ 1-[2-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル) エチル] -N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル]

- ル) -D-プロリンアミド、
- ・ 1 - (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミド、
  - 5 ・ 1 - [ (4-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル) メチル] -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミド、
  - ・ (4S) -1 - (2-クロロ-4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシ-N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミド、
  - 10 ・ (4R) -3 - (2, 4-ジフルオロベンジル) -2-オキソ-N- (3-ピペリジン-1-イルプロピル) -1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミド、
  - ・ 1 - [1 - (4-フルオロフェニル) -1-メチルエチル] -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルブチル] -D-プロリンアミド等が例示される。
  - 15

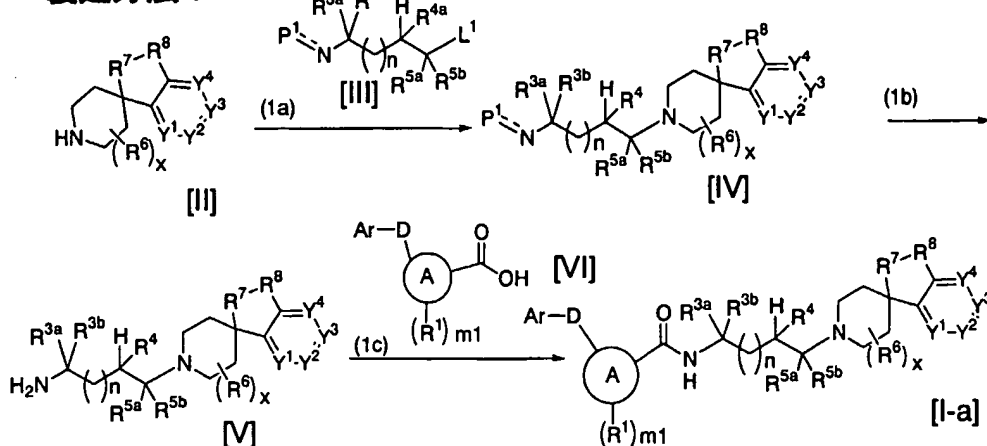
### 一般式 [I] で表される化合物の製造方法

一般式 [I] で表される化合物は、例えば以下の方法により製造できる。

#### 製造方法 1

- 製造方法 1 は、一般式 [I I] で表される化合物を原料とし、3段階反応により一般式 [I - a] で表される化合物を得る方法である。
- 20

#### 製造方法 1



[式中、 $L^1$ は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を表すか、又は $L^1$ と $R^{4a}$ とがいっしょになってエーテル結合(—O—)を形成する。 $R^{4a}$ は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表すか、若しくは

5  $R^{4a}$ と $L^1$ とがいっしょになってエーテル結合(—O—)を形成する。 $P^1$ は、保護基を表す。 $A$ 環、 $D$ 、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{6b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Ar$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $m1$ 、 $n$ 及び $x$ は、前記に同じである。]

即ち、製造方法1は、

(1a) 一般式[II]で表される化合物と一般式[III]で表される化合物

10 を、塩基性触媒の存在下又は非存在下で縮合(アルキル化反応)して一般式[V]で表される化合物を得る工程、

(1b) 一般式[V]で表される化合物の保護基 $P^1$ を除去し、一般式[V]で表される化合物を得る工程、

(1c) 一般式[V]で表される化合物と、一般式[VI]で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合(アミド化)する工程、を包含する方法である。

15

尚、式[II]で表される化合物又は一般式[III]で表される化合物の置換基中に反応に関与しないオキシ基、水酸基が存在する場合、オキシ基、水酸基は、適宜、オキシ基の保護基、水酸基の保護基で保護した後に反応を行い、最終段階で当該保護基を除去してもよい。

20 オキシ基の保護基としては、エチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられ、又、水酸基の保護基としては、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の置換シリル基、メトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基、テ

25 トラヒドロピラニル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、トリチル基等のアラルキル基、ホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

これらの保護基の導入方法又は除去方法としては、例えば、「プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Greene 著、John Wiley & Sons 社 (1981 年)」に記載されている方法が適用できる。

P<sup>1</sup>は、アミノ基の保護基であり、アミド型とイミド型が存在し、工程 (1a) の条件下で安定なアミノ基の保護基であれば特に限定されず、例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基、ベンゾイル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基 (以下、「Boc 基」ということがある。) 等の低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基 (以下、「Fmoc 基」ということがある。) 等のアラルキルオキシカルボニル基、トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基、フタルイミド基 (イミド型)、アリールオキシカルボニル基等が挙げられ、特に、フタルイミド基、tert-ブトキシカルボニル基等が推奨される。

一般式 [I I I] で表される化合物において、L<sup>1</sup>としては、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を表すか、又は L<sup>1</sup>と R<sup>4a</sup>とがいっしょになってエーテル結合 (-O-) を形成する。

一般式 [I I I] で表される化合物として具体的には、N-(3-ブロモプロピル)-フタルイミド、N-(3-ブロモブチル)-フタルイミド、N-グリシジルフタルイミド等が例示される。

尚、一般式 [I I I] で表される化合物において L<sup>1</sup>と R<sup>4a</sup>とがいっしょになってエーテル結合 (-O-) を形成している化合物を用いてこの反応を行った場合、一般式 [I V] で表される化合物において R<sup>4</sup>が水酸基 (OH) となる。

この水酸基は、例えばジエチルアミノサルフェートトリフルオリド、四塩化炭素-トリフェニルホスフィン、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン等の試薬を用いて容易にハロゲン化可能である。

#### 工程 (1 a)

- 5 一般式 [I I I] で表される化合物の使用量としては、一般式 [I I] で表される化合物 1 モルにつき、0.1~1.0 モルが例示され、好ましくは 0.9~1.5 モルが推奨される。

- 通常、この反応は溶媒の存在下で行い、溶媒としては、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、エーテル、  
10 1,4-ジオキサン、ジグライム等のエーテル系溶媒、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等の極性溶媒等が用いられる。

- 又、この反応は、塩基性触媒の存在下又は非存在下、好ましくは存在下に行われ、好ましい塩基性触媒としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルア  
15 ミン、ピリジン他等の有機アミン系触媒、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基性触媒等が例示される。

塩基性触媒の使用量としては、一般式 [I I] で表される化合物 1 モルにつき、1.0~5.0 モルが例示され、好ましくは 1.1~2.5 モルが推奨される。

- 又、反応の促進の目的で、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のヨウ化物を  
20 一般式 [I I] で表される化合物 1 モルに対し、0.01~0.5 モル、好ましくは 0.05~0.2 モル程度加えてもよい。

反応温度としては 0~120℃、好ましくは 0~100℃が例示され、通常 0.1~24 時間、好ましくは 1~12 時間で反応が終了する。

- 反応終了後、過剰の試薬を有機溶媒による液-液抽出、カラムクロマトグラ  
25 フィー、結晶化、沈殿化等の従来公知の精製方法により精製し、一般式 [I V] で表される化合物を得ることができる（以下の工程において、同様の精製を行なってよい）。

#### 工程 (1 b)

アミノ保護基 P<sup>1</sup> の除去方法としては、使用する保護基の種類に応じて、文献

記載の方法 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Greene 著、John Wiley & Sons 社 (1981 年) 参照] 又はそれに準じる方法に従って行うことが可能である。

- 5 即ち、脱保護は、加水分解又は水素化により行われ、例えば 0.01 モルないし大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等の酸を用いる加水分解；等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の塩基を用いる加水分解；水素化ホウ素ナトリウム等の水素化金属錯体を用いる水素化還元若しくはパラジウム担持触媒（例えばパラジウムカーボン）、ラ
- 10 ネーニッケル触媒等を用いる水素化分解により行われる。

- 例えば  $P^1$  がフタルイミドである場合、一般式 [IV] で表される化合物を、メタノール、エタノール等の低級アルコール中、3～10 当量のヒドラジンを加えて 1～6 時間加熱環流することにより一般式 [V] で表される化合物とすることができる。一方、 $P^1$  が、tert-ブトキシカルボニル基である場合、一般式
- 15 [IV] で表される化合物を、クロロホルム、ジクロロメタン、1,4-ジオキサン等の溶媒中でトリフルオロ酢酸又は塩酸等の強酸とともに 0～40℃にて 5 分～24 時間反応することにより、一般式 [V] で表される化合物とすることができる。

#### 工程 (1c)

- 20 ここでは一般式 [V] で表される化合物（アミン成分）と一般式 [VI] で表される化合物又はその反応性誘導体（カルボン酸成分）との縮合（アミド化）反応を行い、一般式 [I-a] で表される化合物を得る。アミド化は、カルボン酸を活性化して（特に、カルボン酸を反応性誘導体に変換した後）アミンと反応させる、ペプチド合成法で用いられる従来公知の方法が採用できる。
- 25 一般式 [VI] で表される化合物と一般式 [V] で表される化合物とを縮合する方法としては、例えば 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤を用いて縮合する方法、又は 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等の縮合剤と N-ヒドロ

キシベンゾトリアゾールを併用して縮合する方法等が例示される。

又、反応性誘導体を用いて縮合する方法としては、一般式〔V I〕で表される化合物（カルボン酸）を、

- 1) 塩化チオニル、塩化オキザリル、オキシ塩化リン等の塩素化剤により酸塩化物とする方法（酸塩化物法）、
- 2) イソブチルクロロホルメート、メチルクロロホルメート等を用いた混合酸無水物とする方法（混酸無水物）、
- 3) p-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシスクシンイミドエステル等の活性エステルとする方法（活性エステル）、等の方法により「反応性誘導体」とした後、得られた反応性誘導体を、単離して又は単離することなく、一般式〔V〕で表される化合物（アミン）と反応させればよい。尚、反応性誘導体の調製は、例えば、「ペプチド合成の基礎と実験」（泉屋信夫他、丸善株式会社、1983年）に記載されている方法に準じて行うことができる。

- 本反応のアミド化は溶媒中で行うことができ、その溶媒としてはアミド化方法に
- 15 応じて任意に選択でき、例えば1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン等の芳香族炭化水素、ジクロロエタン、クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素のハロゲン化炭化水素、ピリジン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

- 20 一般式〔V I〕で表される化合物又はその反応性誘導体の使用量としては、1モルの一般式〔V〕で表される化合物に対し、0.8～3.0モルが例示され、好ましくは1.1～1.3モルが推奨される。

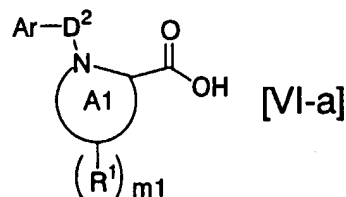
- 本反応は、塩基性触媒の存在下で行うことにより反応を加速することができる。そのような塩基性触媒としては、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ
- 25 金属炭酸水素塩、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリ-n-ブチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕-7-ウンデセン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等が例示される。

塩基性触媒の使用量としては、一般式〔VI〕で表される化合物又はその反応性誘導体1モルにつき0.1～2.0モルが例示され、好ましくは0.1～1.2モルが推奨される。

- 一般式〔V〕で表される化合物と一般式〔VI〕で表される化合物又はその反応性誘導体とを、反応溶媒中、温度0～60℃、好ましくは0～30℃にて約30分～24時間、好ましくは30分～15時間反応することにより、一般式〔I-a〕で表される化合物が得られる。

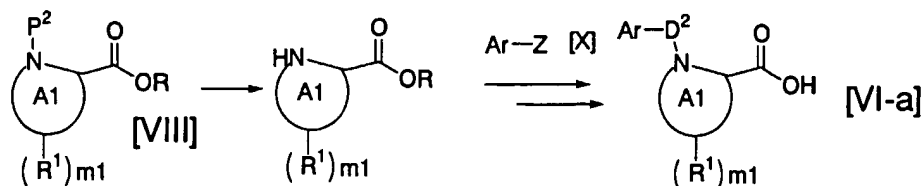
- 尚、一般式〔VI〕で表される化合物としては、従来公知の化合物が使用可能であり、2-ビフェニルカルボン酸、4-ビフェニルカルボン酸、2-ベンゾイル安息香酸等の安息香酸誘導体、N-ベンジルプロリン誘導体、N-ベンゾイルプロリン誘導体、N-ベンジルピペリジンカルボン酸、N-ベンジルアゼチジンカルボン酸、N-ベンゾイルアゼチジンカルボン酸、4-ベンジル-オキサゾリドンカルボン酸、3-ベンジルイミダゾリドン-4-カルボン酸、N-ベンジルピペリジン-2-カルボン酸、3-ベンジルイミダゾリドン-4-カルボン酸、3-フェニルピリジン-2-カルボン酸、4-フェニルメチル-2-オキソオキサゾリジン-5-カルボン酸、1-フェニルメチル-1H-イミダゾール-2-カルボン酸、2-フェニルピリジン-3-カルボン酸等が例示される。

又、一般式〔VI-a〕



- 〔式中、D<sup>2</sup>は、-C(O)-又は-[C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)]<sub>m<sub>2</sub></sub>-を表す。m<sub>2</sub>は、1又は2を表す。A<sub>1</sub>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、Ar及びm<sub>1</sub>は、前記に同じである。〕で表される化合物は、後述する一般式〔VII〕で表される化合物（又はその低級アルキルエステル）から保護基P<sup>2</sup>を除去したアミンと一般式〔X〕で表される化合物とを工程（3c）に準じて縮合反応を行い、必要に応じて該低級アルキルエステルを加水分解することにより調製できる。その方法を下式に示す。



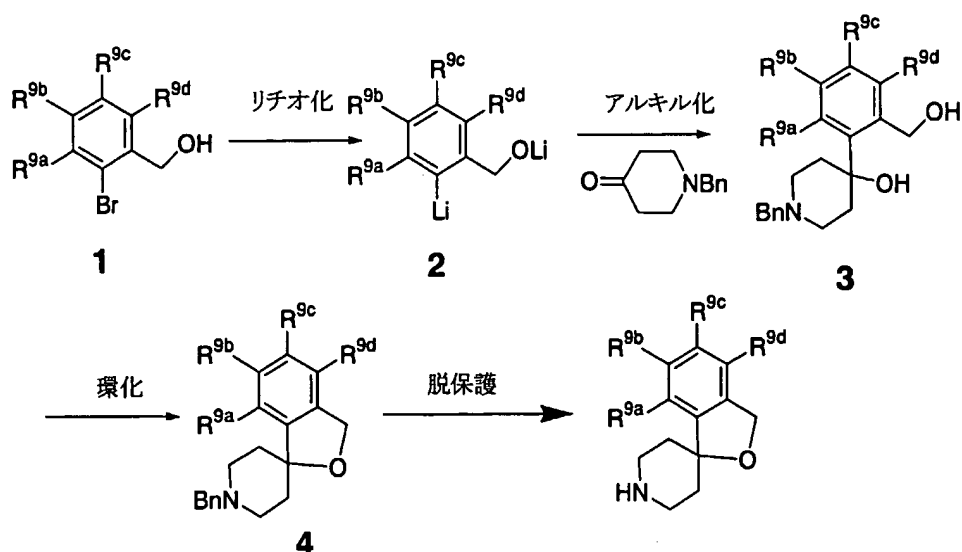


R: H or Me

尚、一般式 [ I I ] で表される化合物は、例えば以下の製造方法A又は製造方法B等によって調製することができる。

#### 製造方法A

#### 製造方法A



5

[式中、 $R^{9a}$ 、 $R^{9b}$ 、 $R^{9c}$ 及び $R^{9d}$ は、前記に同じである。Bnは、ベンジル基を表す。]

市販されているか既知の合成方法に従って合成できるプロモベンジルアルコール誘導体 1 をテトラヒドロフラン中、 $-78$  から  $-50^{\circ}\text{C}$  にて2当量の  $n$ -ブチルリチウム等のリチオ化剤によりリチオ化して化合物 2 とした後、この化合物 2 を  $N$ -ベンジルピペリドンと反応させ、ジアルコール 3 を得る。ジアルコール 3 をテトラヒドロフラン、クロロホルム等の有機溶媒に溶解し、ジアルコール 3 を過剰のトリエチルアミン、ジイソプロピルチルアミンなどの塩基の存在下、1.0～1.3当量のトシルクロリド、メシルクロリド等と反応させた後に、得られた反応物を室温から還流条件下の温度で、1～24時間かけて環化させ、環化体 4 を得る。その後、環化体 4 のベンジル基を脱保護し、一般式 [ I I ] で表され

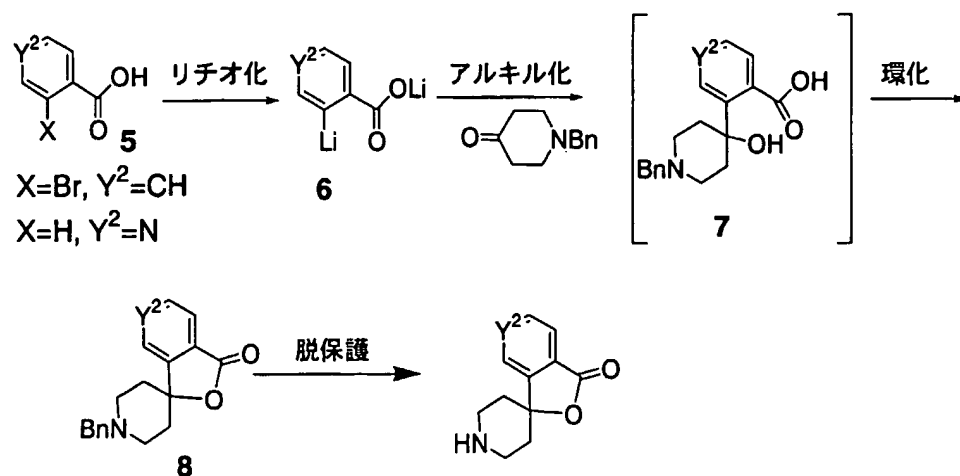
10

15

る化合物を得る。脱保護の方法としては、メタノール、エタノール等のアルコール性溶媒中、環化体4をパラジウム担持触媒（例えばパラジウムカーボン）、水酸化パラジウム、ラネーニッケル触媒等を用いて接触還元する方法等が挙げられる。

## 5 製造方法B

### 製造方法B



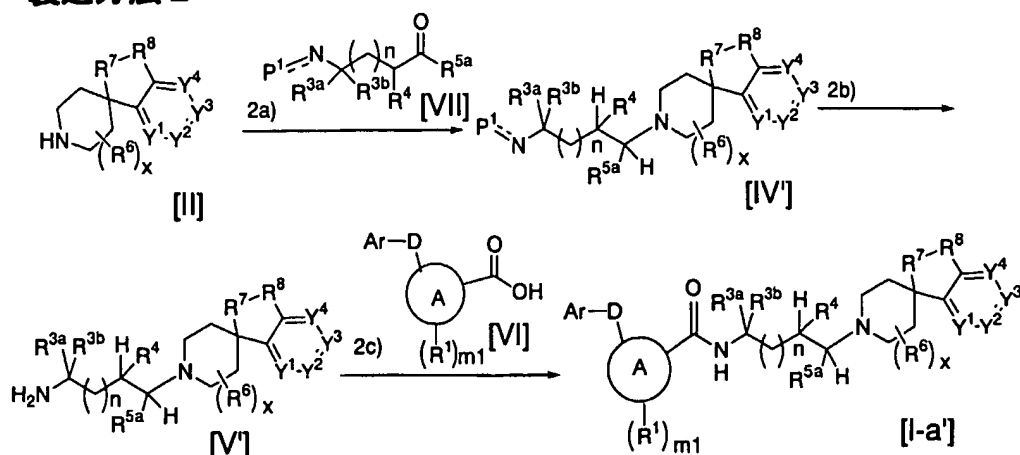
[式中、 $\text{Y}^2$ 及びBnは、前記に同じである。]

- 市販されているか既知の合成方法に従って合成できる化合物5をテトラヒドロフラン中、 $-78 \sim -50^\circ\text{C}$ にて2当量のn-ブチルリチウム等のリチオ化剤によりリチオ化して化合物6とし、続いて化合物6とN-ベンジルピペリドンとを反応させヒドロキシカルボン酸7を得て、引き続き化合物7を酸性条件下で環化させてベンズラクトン8を得る。その後、ベンズラクトン8のベンジル基を脱保護して一般式 [I I] で表される化合物を得る。

### 製造方法2

- 15 製造方法2は、一般式 [I I] で表される化合物を原料としていわゆる還元的アルキル化法により一般式 [I-a'] で表される化合物を得る方法である。尚、一般式 [I-a'] で表される化合物は、一般式 [I-a] で表される化合物において $\text{R}^{5b}=\text{H}$ である化合物である。

## 製造方法 2



[式中、A環、D、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $P^1$ 、Ar、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $m_1$ 、 $n$ 及び $x$ は前記に同じである。]

即ち、製造方法 2 は、

- 5 (2 a) 一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [V I I] で表される化合物を還元剤の存在下で縮合 (還元的アルキル化反応) して一般式 [I V'] で表される化合物を得る工程、

(2 b) 一般式 [I V'] で表される化合物の保護基  $P^1$  を除去し、一般式 [V'] で表される化合物を得る工程、

- 10 (2 c) 一般式 [V'] で表される化合物と、一般式 [V I] で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合する工程、を包含する方法である。

工程 (2 a)

一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [V I I] で表される化合物を、反応溶媒中、還元剤の存在下で縮合 (還元的アルキル化反応) して、一般式 [I

- 15 V'] で表される化合物を得る。

一般式 [V I I] で表される化合物として具体的には、3-(N-tert-Boc-アミノ)-シクロペンタノン、4-(N-tert-Boc-アミノ)-シクロヘキサノン、3-(N-tert-Boc-アミノ)-ブチロアルデヒド、3-メチル-3-(N-tert-Boc-アミノ)-ブチロアルデヒド、3,3-ジメチル-3-(N-tert-Boc-アミノ)-ブチロアルデヒド、2-フルオロ-3-N-tert-Boc-アミノ-プロピオンアルデヒド、N-(3-オキソブ

20

チル) -フタルイミド等が例示される。

一般式 [I I] で表される化合物の使用量としては、一般式 [V I I] で表される化合物 1 モルに対し 0.5 ~ 2.0 モルが例示され、好ましくは 0.75 ~ 0.95 モルが推奨される。

- 5 反応溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール等のアルコール類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルりん酸
- 10 トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が挙げられる。

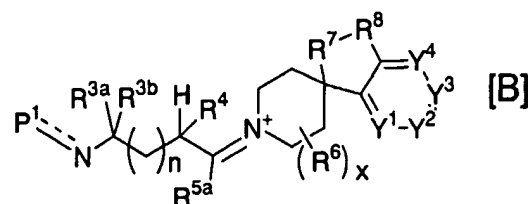
- 又、還元剤としては、例えば水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素亜鉛、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等が例示され、特に、水素化
- 15 シアノホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素亜鉛、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが推奨される。

還元剤の使用量としては、1 モルの一般式 [I I] で表される化合物に対し 1 モル ~ 10 モルが例示され、好ましくは 1 ~ 5 モルが推奨される。

反応温度は、0 ~ 150℃、好ましくは 20 ~ 100℃が例示され、通常、5 分間 ~ 48 時間、好ましくは 10 分間 ~ 24 時間で反応が終了する。

- 20 ついで得られた反応混合物から過剰の還元剤を除去し、従来公知の単離方法を用いて一般式 [I V'] で表される化合物を得る。

尚、工程 (2 a) を還元剤の非存在下で縮合反応を行った場合、式 (B)



- [式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $P^1$ 、
- 25  $n$  及び  $x$  は、前記に同じである。] で表される化合物が得られる。この化合物は、従来公知の水素化方法により水素化することにより一般式 [I V'] で表される

化合物へと導くことが可能である。

#### 工程 (2 b)

一般式 [I V'] で表される化合物の保護基  $P^1$  を除去することにより、一般式 [V'] で表される化合物とする。保護基  $P^1$  の除去条件としては、工程 (1 b) に準じて行うことができる。

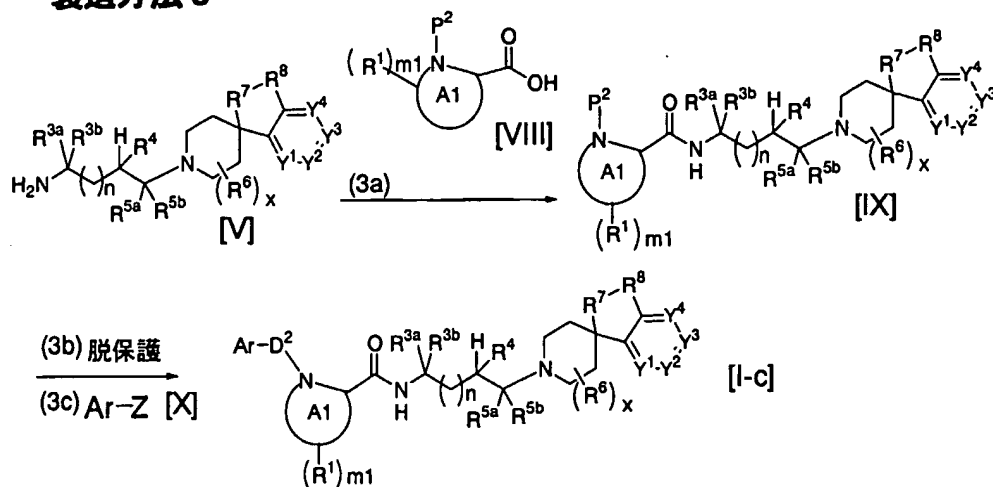
#### 工程 (2 c)

工程 (2 b) で得られた一般式 [V'] で表される化合物と、一般式 [V I] で表される化合物又はその反応性誘導体とを工程 (1 c) に記載の反応条件に準じて反応を行い、一般式 [I - a'] で表される化合物とする。

### 10 製造方法 3

製造方法 3 は、一般式 [V] で表される化合物を原料として、3 段階反応により一般式 [I - c] で表される化合物を得る方法である。

#### 製造方法 3



[式中、 $P^2$  は、 $P^1$  と同義である (但し、イミド型の保護基を除く)。Z は、 $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_{m3}-CO-R^{2c}$ 、又は  $-COOH$  若しくはその反応性誘導体を表す。 $D^2$  は、 $-C(O)-$  又は  $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_{m3}-CH(R^{2c})-$  を表す。 $R^{2c}$  は、 $R^{2a}$  と同義である。 $m_3$  は、0 又は 1 を表す。 $A_1$  環、 $R^1, R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^6, R^7, R^8, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Ar, m_1, n$  及び  $x$  は、前記に同じである。]

20 即ち、製造方法 3 は、

(3 a) 一般式 [V] で表される化合物と一般式 [V I I I] で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合 (アミド化反応) して一般式 [I X] で表される化合物とする工程、

(3 b) 一般式 [I X] で表される化合物の保護基  $P^2$  を除去して一般式 [I X'] で表される化合物とする工程、

(3 c) 一般式 [I X'] で表される化合物と一般式 [X] で表される化合物とを縮合する工程、により一般式 [I - c] で表される化合物を得る方法である。

工程 (3 a)

一般式 [V] で表される化合物と一般式 [V I I I] で表される化合物又はその反応性誘導体とを工程 (1 c) の方法に準じて縮合 (アミド化) 反応して、一般式 [I X] で表される化合物とする。反応条件は工程 (1 c) で用いたものを準用することができる。

$P^2$  は、 $P^1$  と同義であり、特に Boc 基、ベンジルオキシカルボニル基、Fmoc 基、アリルオキシカルボニル基等が推奨される。

一般式 [V I I I] で表される化合物として、N-ベンジルプロリン誘導体、N-ベンジルピペリジンカルボン酸、N-ベンジルアゼチジンカルボン酸、4-ベンジル-オキサゾリドンカルボン酸、3-ベンジルイミダゾリドンカルボン酸等が例示される。

又、一般式 [V I I I] で表される化合物の反応性誘導体としては、一般式 [V I] で表される化合物の反応性誘導体と同様のものが例示される。

工程 (3 b)

一般式 [I X] で表される化合物の保護基  $P^2$  を除去する工程であり、工程 (1 b) で用いた反応条件を準用できる。例えば Boc 基は、トリフルオロ酢酸、塩酸等の強酸を用い、クロロホルム、ジクロロメタン又は 1, 4-ジオキサン等の溶媒中又は無溶媒下、0~40℃において 0.1~2 時間程度反応することにより除去可能である。ベンジル基は、パラジウム担持触媒 (例えばパラジウムカーボン)、酸化白金等の遷移金属触媒を用いた水素化分解により除去可能であり、又、ベンゾイル基は、主に塩酸、臭素化水素などの過激な酸性条件下で除去可能である。

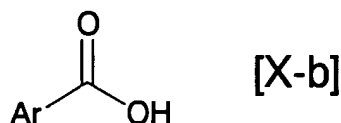
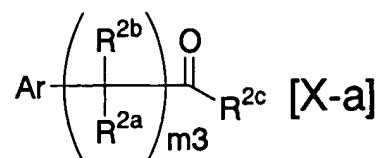
## 工程 (3 c)

一般式 [I X'] で表される化合物と一般式 [X] で表される化合物とを縮合反応して、一般式 [I - c] で表される化合物を得る。

- 5 当該反応においては置換基  $D^2$  の種類に応じて適宜、一般式 [X] で表される化合物を選択できる。

例えば一般式 [I] における  $D^2$  が  $-C(O)-$  であるとき、Z が  $-COOH$  若しくはその反応性誘導体であるものを使用し、 $D^2$  が  $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_{m3}-CH(R^{2a})-$  であるとき、Z が  $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_{m3}-CO-R^{2c}$  であるものを使用すればよい。

- 10 以下に、一般式 [X] で表される化合物の具体的な構造を示す。



工程 (3 c - 1) : 一般式 [X - a] で表される化合物を用いる場合

- この反応は、工程 (3 b) で得られた一般式 [I X'] で表される化合物と一般式 [X - a] で表される化合物とを、還元剤の存在下で縮合 (還元的アルキル化反応) する方法である。この反応は、工程 (2 a) で用いた反応条件を準用して行うことができる。
- 15

工程 (3 c - 2) : 一般式 [X - b] で表される化合物を用いる場合

- この反応は、工程 (3 b) で得られた一般式 [I X'] で表される化合物と一般式 [X - b] で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合 (アミド化) することにより得られる。即ち、工程 (1 c) に記載の方法に準じて反応を行うことにより、一般式 [I] で表される化合物を得ることができる。
- 20

又、一般式 [X - b] で表される化合物の反応性誘導体としては、一般式 [V I] で表される化合物の反応性誘導体と同種のものが例示できる。

尚、製造方法 3 において、一般式 [V I I I] で表される化合物として、N -

Boc-4-ヒドロキシプロリンを用いた場合、一般式 [I-g] で表される化合物が得られ、この水酸基は、適宜誘導体化することによりプロリンの4位に置換基 ( $R^1$ ) が導入された化合物を得ることができる。

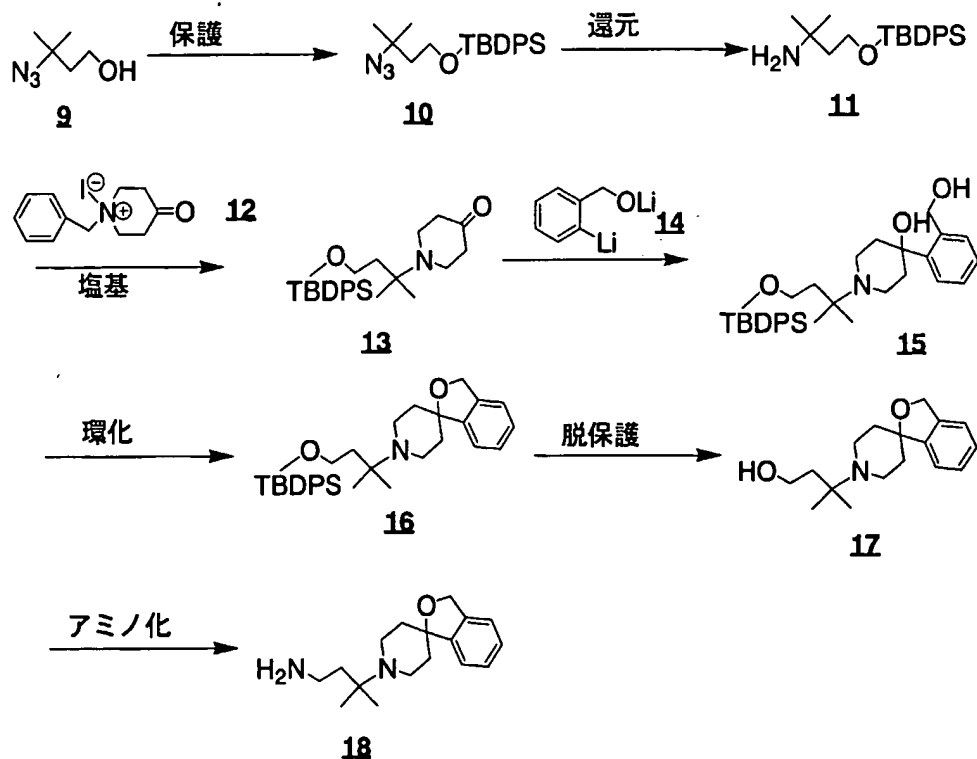
例えば、

- 5 1) RClを用いた水酸基のアルコキシル化、
- 2) ROClを用いた水酸基のアセチル化、
- 3) ジエチルアミノサルファートリフルオリドなどのフッ素化剤を用いた水酸基のフッ素化、
- 4) 水酸基をメシルクロリド (MsCl) / トリチルアミン ( $Et_3N$ ) により
- 10 メシル化後、得られたメシル体を従来公知の方法によるアジド化、水素化を経由してアミノ基に変換し、得られたアミノ基をアセチル化、
- 5) 水酸基の酸化によるカルボニル化、
- 6) 5) のカルボニル化合物のジエチルアミノサルファートリフルオリドによるジフルオロ化、
- 15 7) 5) のカルボニル化合物をメチルマグネシウムブロミド ( $MeMgBr$ ) などのグリニャー (Grignard) 試薬を用いてメチル基を付加して、3級アルコール化、
- 8) 水酸基をメシル化し、該メシル体をメタンチオールナトリウム塩 ( $MeSNa$ ) を作用させてチオメチル化、
- 20 9) 8) のチオメチル化合物を4酸化オスミウム ( $OsO_4$ ) / N-メチルモルホリンオキシド (NMO) などを用いて酸化することによるメタンスルホニル化、等が例示される。この合成方法を下式に示す。





## 製造方法 4 - 1

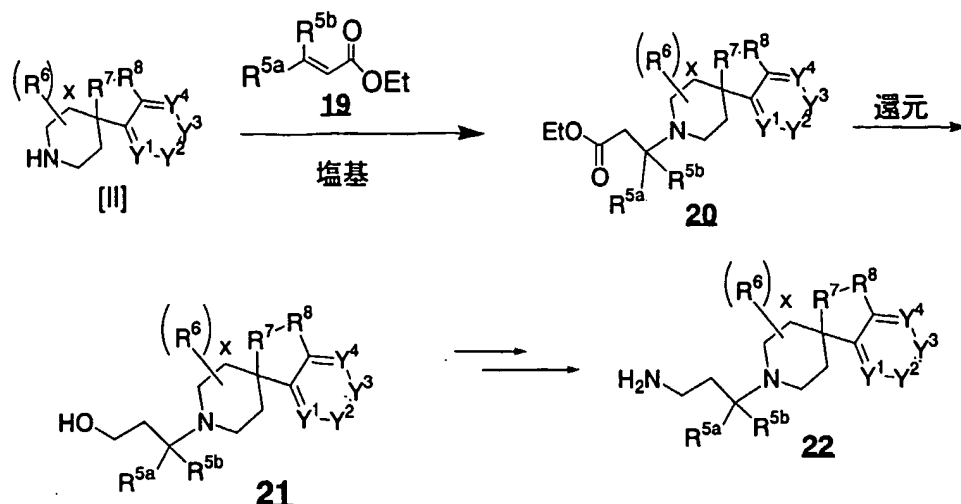


この方法は、 $R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ がいずれもメチル基であるときに好ましい方法であり、有機合成で用いる従来公知の方法を組み合わせることで調製することができる。

- 即ち、既知の化合物であるヒドロキシルアジド9の水酸基を tert-ブチルジフェニルシリル (TBDS) 基などの水酸基の保護基を用いて保護し、得られたアジド10を、パラジウム担持触媒 (例えばパラジウムカーボン) 若しくは白金触媒等を用いた接触還元又はトリフェニルホスフィン-水を用いた還元によりアミン11とする。アミン11を、4級化したピペリドン12と反応させて化合物13を得る。化合物13とリチウム塩14とを反応させ化合物15とした後、化合物15を環化させ化合物16とし、化合物16の水酸基の保護基を脱保護してアルコール17とする。アルコール17の水酸基を、例えばメタンスルホン酸クロリド/トリエチルアミンによりメシル体とし、メシル体をアジ化ナトリウムと反応させ、得られたアジドを引き続き接触還元することによりアミノ基に変換して一般式 [V] で表される化合物であるアミン18とする。

- 更に、一般式 [V] で表される化合物は、下記の方法によっても調製できる。

## 製造方法 4 - 2



[ $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 及び $x$ は、前記に同じである。]

- 一般式 [I I] で表される化合物と、化合物 19 とを、塩基性触媒の存在下又は非存在下、好ましくは存在下で、縮合（アルキル化）反応することにより化合物 20 とし、化合物 20 のエステル基を還元してアルコール 21 とする。このアルコールを前記方法と同様の方法によりメシル化反応、アジド化反応及び水素化還元反応を経て化合物 22（即ち、一般式 [V] で表される化合物）とすることができる。
- 一般式 [I I] で表される化合物と化合物 19 との反応としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの溶媒中で、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を用い、更に、触媒量のヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウムの存在下、一般式 [I I] で表される化合物に対し 1～2 当量の化合物 19 を用いて、90℃で 1～24 時間加熱することで行われる。
- 又、化合物 20 から化合物 21 への反応は、後述する工程（5 b）に準じて行うことができる。

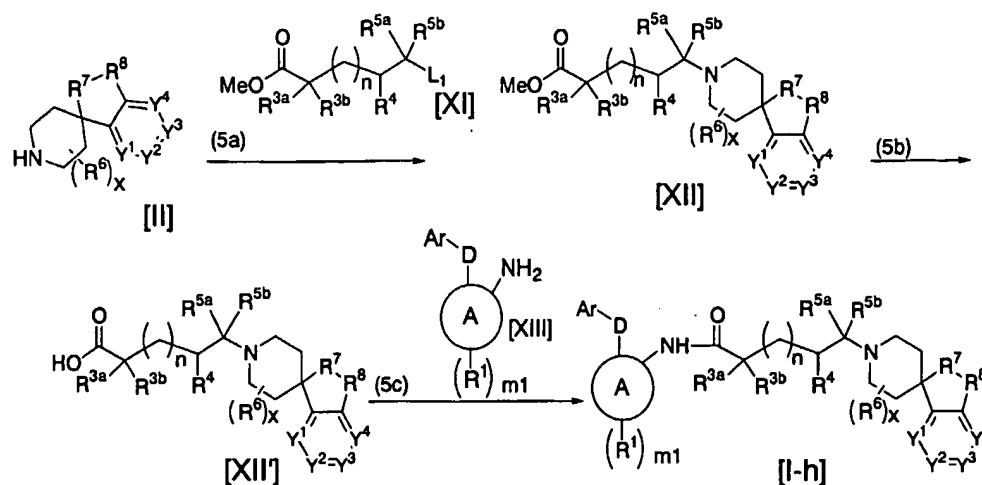
化合物 19 としては、例えば 2-プロペンカルボン酸メチル、3-トリフルオロメチル-2-プロペンカルボン酸メチル等が例示される。

## 製造方法 5

- この製造方法は、一般式 [I] における B が基  $-NHCO-$  の場合に好ましい

方法である。この方法を下記の式に示す。

### 製造方法 5



[式中、A環、D、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $L^1$ 、 $m1$ 、 $n$ 及び $x$ は、前記に同じである。]

5 具体的な方法としては、

(5a) 一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [X I] で表される化合物とを、塩基性触媒の存在下又は非存在下、好ましくは存在下で、縮合（アルキル化）反応することにより一般式 [X I I] で表される化合物とする工程、

(5b) 一般式 [X I I] で表される化合物のエステル基を加水分解してカルボン酸 [X I I'] とする工程、  
10

(5c) カルボン酸 [X I I'] と一般式 [X I I I] で表されるアミンとを縮合（アミド化）反応する工程、により一般式 [I - h] で表される化合物とする。

工程 (5a)

この工程において、一般式 [I I] で表される化合物と一般式 [X I] で表される化合物との反応は、工程 (1a) に記載の反応条件に準じて行うことができる。例えば塩基性触媒として炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を用い、触媒量のヨウ化カリウムまたはヨウ化ナトリウムの存在下、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの溶媒中で、1モルの一般式 [I I] で表される化合物に対し1～2モルの一般式 [X I] で表される化合物を用いて、90℃で1～24時間加熱することで行われる。  
20

一般式 [X I] として具体的には、4-ブロモブタン酸メチル、2-メチル-4-ブロモブタン酸メチル（米国特許US 3 9 7 2 8 8 0号に記載の化合物）、2, 2-ジメチル-4-ブロモブタン酸メチル（EP 2 6 6 9 4 9号に記載の化合物）、3-メチル-4-ブロモブタン酸メチル（WO 0 0 / 0 5 2 2 3号に記載の化合物）等が例示される。

#### 工程 (5 b)

一般式 [X I I] で表される化合物のエステル基を加水分解により除去し、カルボン酸 [X I I'] とする。具体的には、一般式 [X I I] で表される化合物を、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の水に可溶性の溶媒中、一般式 [X I I] で表される化合物に対し 0. 1 ~ 1. 0 当量の水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等の塩基及び水の存在下、0 ~ 4 0 °C 程度で 1 ~ 2 4 時間加水分解することにより行われる。

#### 工程 (5 c)

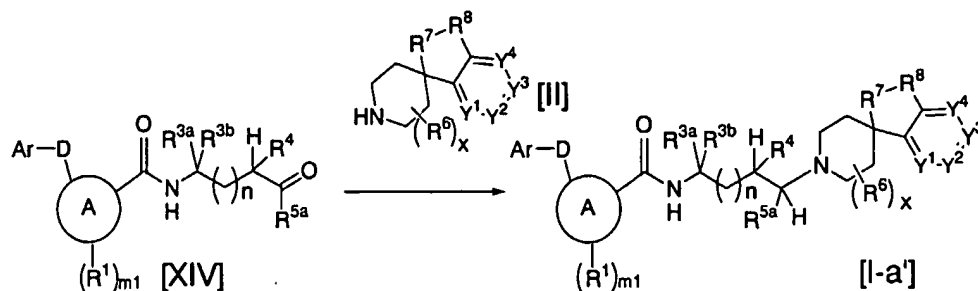
カルボン酸 [X I I'] と一般式 [X I I I] で表されるアミンとを縮合（アミド化）反応して目的とする一般式 [I - h] で表される化合物とする。アミド化反応は、工程 (1 c) に記載している方法に準じて、カルボン酸 [X I I'] を反応誘導体に変換して行うことが可能であり、工程 (1 c) に記載の反応条件が用いられる。例えば、1モルのカルボン酸 [X I I'] と1モルの一般式 [X I I I] で表されるアミンとを、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド等の縮合剤（カルボン酸に対し 1. 0 ~ 1. 2 モル）及びジメチルアミノピリジン（0. 0 1 ~ 0. 2 モル）の存在下、クロロホルム、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で、0 ~ 5 0 °C にて 1 時間 ~ 2 4 時間反応することにより得られる。

一般式 [X I I I] で表される化合物として具体的には、ビフェニルアミン、2-フェノキシアニリン、2-ベンジルアニリン、2-ベンゾイルアニリン、2-アミノベンズヒドロール、2-アミノジフェニルスルフィド、2-アミノジフェニルアミン、3-アミノ-2- (4-フルオロフェノキシ) ピリジン等が例示される。

#### 製造方法 6

この方法は、一般式 [I] で表されるスピロペリジン誘導体が  $R^{5b} = H$  (又は  $R^{5a} = H$ ) であるときの製造方法の一つである。

### 製造方法 6



- [式中、A環、D、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、  
5  $Y^3$ 、 $Y^4$ 、Ar、m1、n及びxは、前記に同じである。]

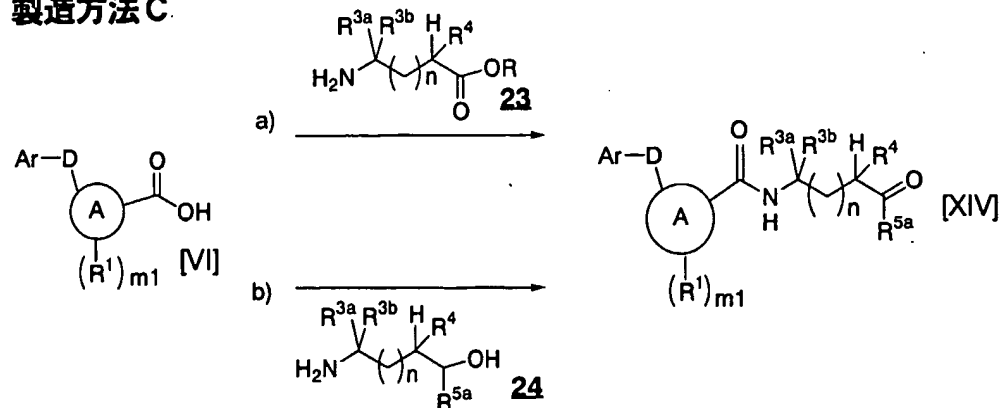
即ち、製造方法6は、一般式 [XIV] で表される化合物と一般式 [II] で表される化合物とを、還元剤の存在下で縮合（還元的アルキル化）することにより、一般式 [I-a'] で表される化合物とする方法である。

- この方法は、アミンの還元的アルキル化反応であり、製造工程2a) に準じて  
10 行うことができ、反応条件も製造工程2a) に記載のものが適用できる。

尚、一般式 [XIV] で表される化合物としては、一般式 [VI] で表される化合物を原料として、例えば以下の方法によって調製できる。

### 製造方法 C

#### 製造方法 C



- 15 方法 a)

一般式 [VI] で表される化合物又はその反応性誘導体と、化合物23とを工程 (1c) に準じてアミド化反応し、得られたアミドのエステル基 ( $-COO$

- R) を、水素化ホウ素ナトリウム、水素化時イソブチルアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等の還元剤を用いて還元してアルコールとした後、該アルコールを酸化剤 [例えば、三酸化硫黄・ピリジン錯体又は *swern* 酸化条件 (塩化オギザリル、ジメチルスルホキシド) 等] により酸化してアルデヒド ( $R^{5a}=H$ )
- 5 である一般式 [XIV] で表される化合物とする。

方法 b)

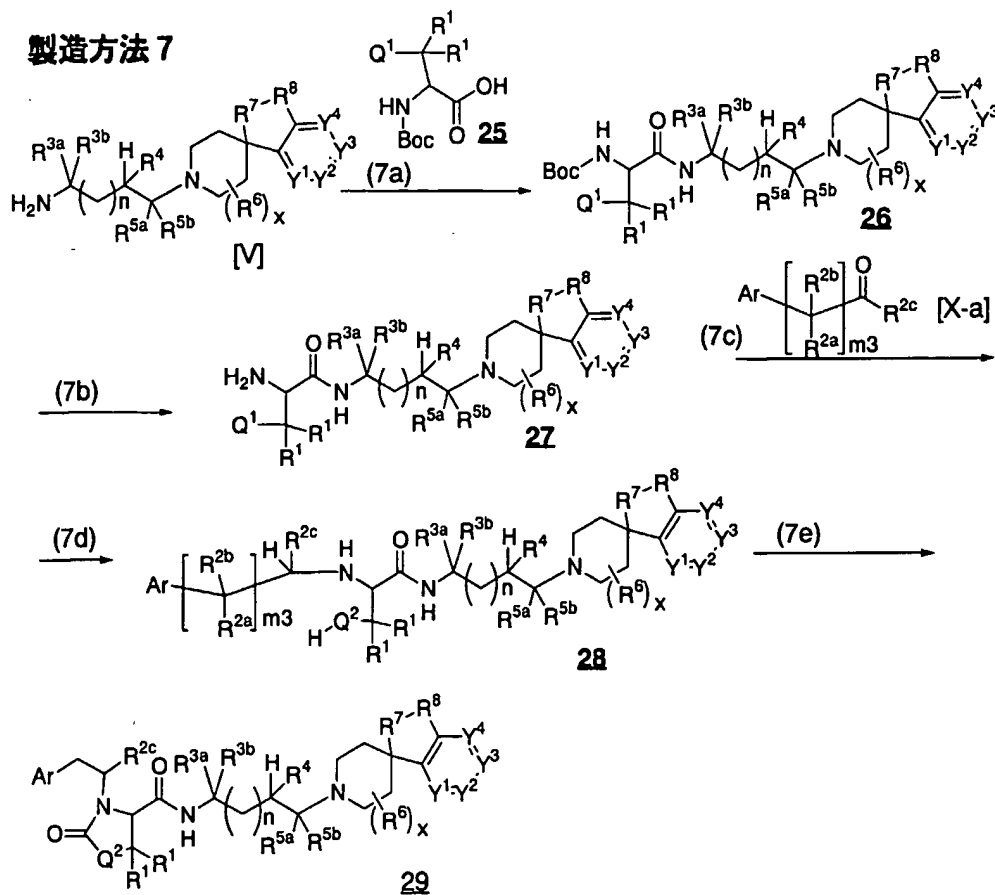
- 一般式 [VI] で表される化合物又はその反応性誘導体と、化合物 20 とを工程 (1c) に準じてアミド化反応し、得られたアミドのアルコール部分を酸化剤 [例えば、三酸化硫黄・ピリジン錯体又は *swern* 酸化条件 (塩化オギザリル、
- 10 ジメチルスルホキシド) 等] により酸化してアルデヒド又はケトンである一般式 [XIV] で表される化合物とする。

- 化合物 23 としては、3-アミノプロピオン酸メチル、3-アミノ-2-メチルプロピオン酸メチル、3-アミノ-2, 2-ジメチルプロピオン酸メチル、4-アミノ酪酸メチル、2-アミノシクロペンタンカルボン酸エチル、2-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチル、3-アミノ-3-メチル酪酸メチル、3-アミノ酪酸メチル等が例示され、又、化合物 24 としては、3-アミノプロパノール、3-アミノ-2-メチルプロパノール、3-アミノ-2, 2-ジメチルプロパノール、4-アミノブタノール、2-アミノシクロペンタン-1-メタノール、2-アミノシクロヘキサン-1-メタノール、3-アミノ-3-メチル
- 15 20 ブタノール、3-アミノブタノール等が例示される。

製造方法 7

製造方法 7 は、5 段階により本願発明の化合物を得る方法であるが、反応段階の最後に A 環を形成するものである。

## 製造方法 7



[式中、Q<sup>1</sup>は、-OH又は-N-P<sup>2</sup>を表す。Q<sup>2</sup>は、-O-又は-NH-を表す。R<sup>1</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、P<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m3、n及びxは前記に同じである。]

5 即ち、製造方法 7 は、

(7a) 一般式 [V] で表される化合物と化合物 25 又はその反応性誘導体とを縮合 (アミド化) 反応し、化合物 26 とする工程、

(7b) 化合物 26 のアミノ保護基 (Boc) を除去し、化合物 27 とする工程、

(7c) 化合物 27 と、一般式 [X-a] で表される化合物とを還元剤の存在下  
10 で縮合 (還元的アルキル化) する工程、

(7d) Q<sup>1</sup>が、-NH-P<sup>2</sup>である場合、保護基 P<sup>2</sup>を除去する工程、

(7e) 工程 (7c) 又は工程 (7d) で得られた化合物と、カルボニルジイミダゾール、ビス (トリクロロメチル) カーボネート、トリクロロメチルクロロホルメート、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸フェニル、炭酸ジ



メチル、炭酸ジエチル、ジチオ炭酸S、S-ジメチル、ジチオ炭酸S、S-ジエチル、尿素からなる群より選ばれる化合物とを、塩基性触媒の存在下又は非存在下で閉環反応する工程、を含有する方法である。

工程(7a)は、工程(1a)に準じる方法で行うことができる。

- 5 化合物25としては、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-Fmoc-アミノプロピオン酸、tert-ブトキシカルボニルセリン、tert-ブトキシカルボニルスレオニン、tert-ブトキシカルボニル-D-セリン、tert-ブトキシカルボニル-D-スレオニン、tert-ブトキシカルボニル-D-アロスレオニン、tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-D-バリン等が例示される。
- 10 化合物25は、2つのアミノ基を有している場合があり、その場合、その保護基を除去する段階が異なるので、異なるメカニズムで除去できる保護基を用いることができる。例えば、2位及び3位にアミノ基を有する化合物において2位の
- 15 基、例えば、ベンジルオキシカルボニル基、Fmoc基、アリールオキシカルボニル基等の保護基が採用できる。

工程(7b)では、工程(7a)で得られた化合物のBoc基を除去する。除去の条件は、工程(1b)に準じて行うことができる。

- 工程(7c)において化合物27と、一般式[X-a]で表される化合物とを
- 20 縮合する際の反応条件としては、工程(3c)に準じて行うことができる。

- 工程(7d)は、化合物25において $Q^1$ が $-NH-P^2$ である時に必要な工程である。ここでは $Q^1$ が $-NH-P^2$ である場合の保護基 $P^2$ を除去する。この反応は、工程(1b)に準じて行うことができる。例えば、 $P^2$ がFmoc基である場合、Fmoc基は、Boc基の除去で用いる酸(トリフルオロ酢酸、濃塩
- 25 酸等)では安定であるが、ピペリジン、ピリジン、ジメチルアミノピリジンなどの塩基で処理することで除去可能である。

工程(7e)

化合物28とカルボニルジイミダゾール、ビス(トリクロロメチル)カーボネート、トリクロロメチルクロロホルメート、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エ

チル、クロロギ酸フェニル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、ジチオ炭酸S、S-ジメチル、ジチオ炭酸S、S-ジエチル、尿素からなる群より選ばれる化合物とを、塩基性触媒の存在下又は非存在下、好ましくは存在下で閉環反応することにより、化合物29を得る。

- 5 本反応では、1モルの化合物28に対して、カルボニルジイミダゾール、ビス(トリクロロメチル)カーボネート、トリクロロメチルクロロホルメート、クロロギ酸メチル、クロロギ酸エチル、クロロギ酸フェニル、炭酸ジメチル、炭酸ジエチル、ジチオ炭酸S、S-ジメチル、ジチオ炭酸S、S-ジエチル、尿素等の化合物を0.95~1.0モル、好ましくは1.1~2モル使用する。
- 10 塩基性触媒としてはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が例示される。又、塩基性触媒の使用量としては、1モルの化合物28に対し0.9~5モルが例示され、好ましくは1~4モルが推奨される。
- 15 反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、例えばエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルりん酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒、又はその混合溶媒等が例示される。
- 20 反応温度としては、0~150℃、好ましくは10~100℃が例示され、通常、5分間~48時間、好ましくは10分間~24時間で反応が終了する。反応終了後、過剰の試薬を従来公知の方法により除去し、化合物29を得る。

- 製造方法1~7において各々の反応後の反応液中には過剰の試薬、副生成物等を含む場合があり、各々の段階で反応後の反応液を濃縮した後或いは濃縮せずに従来公知の方法により単離精製することにより目的物を取り出すことができる。
- 25

単離精製は、例えばシリカゲル、アルミナ等の吸着樹脂またはイオン交換樹脂を用いるカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、溶媒抽出又は再結晶・再沈澱等の分離手段を単独又は適宜組み合わせ

わせて行うことにより、達成される。

更に、一般式 [I] の化合物がラセミ体等である場合、従来公知の方法に準じた分離方法（光学活性カラムによる分離、再結晶、光学分割剤を用いた結晶化等）により光学活性体を分離してもよい。

- 5 一般式 [I] で表される化合物は、分子内にピペリジン性三級アミノ基（塩基性複素環）を有し、又、置換基として一級アミノ基、二級アミノ基、三級アミノ基を有する場合があります、これらのアミノ基を従来公知の方法により薬学的に許容されうる塩とすることができ、又、逆に塩から遊離化合物への変換も従来公知の方法に従って行うことができる。
- 10 そのような塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩、メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が例示される。
- 15 本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例により証明される。

#### 薬理試験例 1（ノシセプチン受容体結合阻害実験）

- ヒトノシセプチン受容体遺伝子をコードする cDNA を発現ベクター pCR3（Invitrogen 社製）に組み込み、pCR3/ORL1 を作製した。次に pCR3/ORL1 をトランスフェクタム（Nippongene 社製）を用いて CHO 細胞に導入し、1mg/ml G418 に耐性の安定発現株（CHO/ORL1 細胞）を得た。この安定発現株より膜画分を調製し、受容体結合実験を行なった。膜画分 11  $\mu$ g、50 pM [ $^{125}$ I] Tyr<sup>14</sup>-Nociceptin（Amersham Pharmacia 社製）、1mg の Wheat germ agglutinin SPA beads（PVT ベースのもの；Amersham Pharmacia 社製）及び被験化合物を NC buffer（50mM HEPES、10mM 塩化ナトリウム、1mM 塩化マグネシウム、2.5mM 塩化カルシウム、0.1% BSA、0.025% バシトラシン、pH 7.4）に懸濁し、37℃ で 60 分間インキュベーションした後、放射活性を測

定した。ノシセプチン受容体に対する結合活性は、本発明化合物による [ $^{125}$ I] Tyr $^{14}$ -Nociceptin結合の50%阻害濃度 (IC $_{50}$ 値) で表した。その結果を表1に示す。

# 5 表1. ノシセプチン受容体結合阻害作用

表1.

化合物	IC $_{50}$ 値 (nM)
実施例2	0.100
実施例44	0.370
実施例47	0.290
実施例59	0.076
実施例82	0.068
実施例83	0.100
実施例84	0.043
実施例91	0.370
実施例112	0.580
実施例133	0.150

## 薬理試験例2 (ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用)

- ノシセプチン受容体ORL1を安定発現したCHO細胞を用いて、ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する被験化合物の作用を検討した。CHO/ORL1細胞より調製した膜画分、50nMノシセプチン、200pM GTP $\gamma$  [ $^{35}$ S] (NEN社製)、1.5mgのWheat germ agglutinin SPA beads (Amersham Pharmacia社製) 及び被験化合物をGDP buffer (20mM Hepes、100mM塩化ナトリウム、10mM塩化マグネシウム、1mM EDTA、5 $\mu$ M GDP、pH7.4) 中で混合し、25℃で150分間インキュベートした後、放射活性を測定した。ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用は、本発明化合物によるGTP $\gamma$  [ $^{35}$ S] 結合の50%阻害濃度 (IC $_{50}$ 値) で表した。その結果を表2に示す。このことから本発明化合物は、ノシセプチン受容体に対しきわめて低濃度で拮抗し、又、ノシセプチンによるG蛋白質活性化に対してもきわめて低濃度で拮抗作用を有することが示された。

表 2. ノシセプチン誘導G蛋白質活性化に対する拮抗作用

化合物	I C 5 0 値 (nM)
実施例 2	0. 0 3 0
実施例 4 4	0. 0 4 4
実施例 4 7	0. 0 5 9
実施例 5 9	0. 0 7 3
実施例 8 2	0. 0 4 8
実施例 8 3	0. 0 3 4
実施例 8 4	0. 0 2 3
実施例 9 1	0. 1 9 0
実施例 1 1 2	0. 5 0 0
実施例 1 3 3	0. 0 5 9

一般式 [ I ] で表される化合物又は薬学上許容される塩を含有する医薬組成物

- 一般式 [ I ] で表される化合物又は薬学上許容される塩は、経口又は非経口的
- 5 に投与することができ、その投与に適する形態に製剤化することにより、鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病治療薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神
- 10 経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として供することができる。

- 本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であ
- 15 り、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植
- 20

物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

- これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。尚、液体製剤にあっては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。又、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、
- 10 更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を医薬組成物全体の1.0～100重量%、好ましくは1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

- 本発明の化合物を鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞踏病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として使用する場合、その投与量及び投与回数は、
- 20 患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする治療効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01～20mg/kgを1～数回に分けて、又、非経口投与の場合は、0.002～10mg/kgを1～数回に分けて投与するのが好ましい。又、症状によっては予防的に投与することも可能である。

25

### 発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。尚、実施例で用いた各種試薬は、特に記載しない限り市販品を使用した。

尚、<sup>1</sup>H-NMRはテトラメチルシランを標準物質として用いて測定した。又、マスペクトルはQuattro II（マイクロマス社製）を用いてエレクトロスプレイイオン化法（ESI）で測定した。

#### 実施例 1

#### 5 1-ベンジル-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル]プロピル]-D-プロリンアミドの合成

1) 2-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン-1-イル]プロピル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン

窒素雰囲気下、スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジ  
10 ン]・塩酸塩(J. Org. Chem., 40巻(10号), 1427-33頁、  
(1975年)に記載の方法により調製した。) 1.00gのジメチルホルムア  
ミド20ml溶液に炭酸カリウム1.82g及びN-(3-ブロモプロピル)フ  
タルイミド1.54gを順次加え90℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで  
15 冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗  
浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール=20/1]にて分離  
精製し、表題化合物1.57gを淡黄色固体として得た。

2) 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル  
プロパン-1-アミン

20 1)で得られた2-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピ  
ペリジン-1-イル]プロピル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジ  
オン1.57gのエタノール溶液30mlにヒドラジン1水和物0.80gを加  
え、環流条件下、4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し  
た。析出した個体を濾別し、濾液を減圧留去して表題化合物1.39gを得た。

25 3) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラ  
ン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル]プロピル]-D-プロリンア  
ミド

N-tert-ブトキシカルボニル-D-プロリン1.20g、1-エチル-3-  
(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩1.10g及びヒド

ロキシベンズトリアゾール 0.88 g をクロロホルム 10 ml に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。この反応溶液に 2) で得られた 3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロパン-1-アミン 1.39 g のクロロホルム溶液を加え、更に室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えク  
 5 ロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水で  
 順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリ  
 カゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 30/1] で分  
 離精製し、表題化合物 1.70 g を淡黄色油状物質として得た。

4) N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル] プロピル] -D-プロリンアミド・2 塩酸塩  
 10

3) で得られた 1- (tert-ブトキシカルボニル) -N- [3-スピロ [イソ  
 ベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル] プロピル] -D-  
 プロリンアミド 1.70 g を 4N-塩酸/メタノール 5 ml に溶解し、一晚攪拌  
 した。次いで反応溶媒を減圧留去し、表題化合物 1.40 g を淡黄色固体として  
 15 得た。

5) 1-ベンジル-N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-  
 ピペリジン] -1-イル] プロピル] -D-プロリンアミド

4) で得られた N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピ  
 ペリジン] -1-イル] プロピル] -D-プロリンアミド・2 塩酸塩 0.14 g  
 20 のジメチルホルムアミド溶液 10 ml に、ベンズアルデヒド 0.09 g 及びトリ  
 アセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.20 g を順次加え、室温にて 4 時間攪拌  
 した。反応液に飽和重曹水を注意深く加え、クロロホルムで抽出し、クロロホル  
 ム層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した  
 後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール =  
 25 20/1] で分離精製し、表題化合物 0.13 g を無色アモルファスとして得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.71-2.05 (10H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.34-2.49 (4H, m), 2.84-2.90 (2H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.18-3.29 (2H, m), 3.31-3.43 (1H, m), 3.51 (1H, d, J



=12.8 Hz), 3.88 (1H, d, J=12.8 Hz), 5.07 (2H, s), 7.02-7.06 (1H, m), 7.20-7.39 (8H, m), 7.61 (1H, brs)

ESI-MS Found: m/z 434.3 [M+H] +

5

## 実施例2

1-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

- 10    ベンズアルデヒドの代わりに2,4-ジフルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.71-2.05 (10H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.33-2.51 (4H, m), 2.74-2.92 (2H, m) 2.95-3.02 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=5.2, 10.2 Hz), 3.24-3.39 (2H, m), 3.48 (1H, d, J=12.7 Hz), 3.92 (1H, d, J=12.7 Hz), 5.07 (2H, s), 6.80-6.88 (2H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.21-7.28 (4H, m), 7.61 (1H, brs)

15

ESI-MS Found: m/z 470.2 [M+H] +

20

## 実施例3

1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

- 25    ベンズアルデヒドの代わりに1-メチルイミダゾール-2-カルボキシアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.75-1.96 (8H, m), 2.02-2.18 (2H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 2.

46-2.80 (5H, m), 2.93-2.98 (2H, m), 3.10-3.40 (4H, m), 3.67 (3H, s), 3.71 (1H, d, J=14.1 Hz), 3.87 (1H, d, J=14.1 Hz), 5.07 (2H, s), 6.84 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.94 (1H, d, J=12.5 Hz),  
 5 7.11-7.14 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 7.26  
 -7.29 (1H, m), 7.79 (1H, brs)  
 ESI-MS Found: m/z 438.2 [M+H] +

#### 実施例4

#### 10 1-ベンジル-N-[3-スピロ[ベンゾフラン-3(2H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わりにスピロ[ベンゾフラン-3(2H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩(WO 94/29309号に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。  
 15

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-2.04 (13H, m), 2.17-2.44 (3H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.17-3.51 (3H, m), 3.50 (1H, d, J=12.9 Hz), 3.88 (1H, d, J=12.9 Hz), 4.  
 20 34 (2H, s), 6.75-6.88 (2H, m), 7.02-7.06 (2H, m), 7.23-7.37 (5H, m), 7.54-7.64 (1H, m)  
 ESI-MS Found: m/z 434.2 [M+H] +

#### 実施例5

#### 25 1-ベンジル-N-[3-[3-オキソスピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

1) 3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) イソニコチン酸

窒素雰囲気下、イソニコチン酸 2.46 g のテトラヒドロフラン 130 ml 溶液に 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 5.06 ml を加え -50℃ まで冷却後、反応液に 1.54 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 32.5 ml を反応液が -50℃ を保つように 20 分かけて滴下し、-50℃ にて 1 時間攪拌した。その後、1-ベンジル-4-ピペリドン 4.92 g のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液を、反応液が -50℃ を保つように滴下し、更に -50℃ で 30 分攪拌した。反応液に水 60 ml を加え室温まで昇温後、酢酸エチル 50 ml を加え水で抽出した。水層を酢酸エチル 60 ml で二回洗浄後、水層の液性を 6 N-塩酸 15 ml を加えて酸性とし、更に室温で 3 時間攪拌した。次いで反応液に炭酸水素ナトリウム 8 g 加えて液性をアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物の粗生成物 2.40 g を得た。

2) 3-オキソスピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩

1) で得られた 3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)イソニコチン酸 1.20 g の 1, 2-ジクロロエタン 20 ml 溶液に 1-クロロエチルクロロホルメート 0.80 ml を加え、70℃ にて 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、その後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノール 20 ml に溶解させ、この溶液を 1 時間加熱還流した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をテトラヒドロフランに溶解し、室温にて一晩攪拌した。不溶物を濾別した後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をテトラヒドロフランと水の混合液 (1:1) 10 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 0.86 g とジ-tert-ブチルジカーボネート 1.15 g を加え室温で 3 時間攪拌した。次いで反応液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン/酢酸エチルの混合液を、2/1~1/1~1/3 (容量比) と変化させながら溶出した。] にて分離精製し tert-ブチルカーバメート体 1.13 g を得た。得られた tert-ブチルカーバメート体 1.13 g をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、この溶液に 4 N-塩酸/ジオキサン溶液 4.

6 3 m l を加え、室温で 5 時間攪拌した。次いで溶媒を減圧留去し、表題化合物 9 2 4 m g を淡黄色アモルファスとして得た。

3) 3- [3-オキソスピロ [6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ] -1-イルプロパン-1-アミン

- 5 スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ・塩酸塩の代わりに 2) で得られた 3-オキソスピロ [6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ・塩酸塩を用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

- 4) 1-ベンジル-N- [3- [3-オキソスピロ [6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド

- 3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロパン-1-アミンの代わりに 3) で得られた 3- [3-オキソスピロ [6-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ] -1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

- 1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.63-1.95 (8H, m), 2.17-2.56 (7H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 3.03-3.11 (1H, m), 3.18-3.42 (3H, m), 3.51 (1H, d, J=13.1 Hz), 3.89 (1H, d, J=12.9 Hz), 7.24-7.40 (5H, m), 7.54-7.63 (1H, m), 7.76 (1H, d, J=3.95 Hz), 8.75 (1H, s), 8.86 (1H, d, J=4.94 Hz)

ESI-MS Found: m/z 449.2 [M+H]<sup>+</sup>

25

#### 実施例 6

1-ベンジル-N- [3- [スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'- (3-フルオロピペリジン) ] -1-イル] プロピル] -D-プロリンアミドの合成

1) tert-ブチル-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-3,6-ジヒドロピ  
リジン-1(2H)-カルボキシレート

N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリドン10.00gのジメチルホル  
ムアミド20ml溶液にクロロトリメチルシラン7.7ml及びトリエチルアミ  
ン17mlを順次加え80℃にて16時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、  
5 n-ヘキサン100mlで希釈し、n-ヘキサン層を飽和重曹水で洗浄後、無水  
硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムク  
ロマトグラフィー[ヘキサン/酢酸エチル=9/1]にて分離精製し、表題化合  
物10.66gを無色液体として得た。

10 2) N-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロ-4-ピペリドン

1) で得られたtert-ブチル-4-[(トリメチルシリル)オキシ]-3,  
6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート5.00gのアセトニト  
リル200ml溶液にN-フルオロ-N'-クロロメチル-トリエチレンジアミ  
ン-ビス(テトラフルオロボレート)8.00gを加え室温にて4時間攪拌した。  
15 反応液に5%食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗  
浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1]にて分離精  
製し、表題化合物2.42gを無色液体として得た。

3) N-ベンジル-3-フルオロ-4-ピペリドン

20 2) で得られたN-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロ-4-ピペリド  
ン2.42gに4N-塩酸/メタノール溶液20mlを加え、室温にて16時間  
攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた塩酸塩をジメチルホルムアミド30ml  
に溶解させ、更にベンズアルデヒド1.41g、トリアセトキシ水素化ホウ素ナ  
トリウム3.06gを順次加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に1N-水酸  
25 化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶  
媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホル  
ム/メタノール=100/1]にて分離精製し、表題化合物1.02gを無色ア  
モルファスとして得た。

4) 1-ベンジル-3-フルオロ-4-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]

## ピペリジン-4-オール

- 2-ブロモベンジルアルコール 1.16 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を -78℃ に冷却後、n-ブチルリチウム (1.54 N) 7.5 ml をゆっくり滴下し、同温度にて 20 分攪拌した。この反応液に 3) で得られた N-ベンジル-3-フルオロ-4-ピペリドン 800 mg のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液を滴下後、0℃ へ昇温し、同温度で 3 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を注意深く加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン/酢酸エチル = 4/1] にて分離精製し、表題化合物 458 mg を無色アモルファスとして得た。
- 5) 1' - (フェニルメチル) - スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' - (3-フルオロピペリジン)]
- 4) で得られた 1-ベンジル-3-フルオロ-4- [2- (ヒドロキシメチル) フェニル] ピペリジン-4-オール 450 mg のクロロホルム 10 ml 溶液にトリエチルアミン 0.60 ml、p-トルエンスルホンクロリド 408 mg、4-ジメチルアミノピリジン 50 mg を順次加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1] にて分離精製し、表題化合物 389 mg を無色アモルファスとして得た。
- 6) スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' - (3-フルオロピペリジン)] ・塩酸塩
- 5) で得られた 1' - (フェニルメチル) - スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' - (3-フルオロピペリジン)] 388 mg のメタノール 20 ml 溶液に 20% パラジウムカーボン 80 mg、4 N-塩酸/メタノール溶液 1 ml を順次加え、水素雰囲気下室温にて 5 時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧留去し、表題化合物 259 mg を無色アモルファスとして得た。
- 7) 1-ベンジル-N- [3- [スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' - (3-フルオロピペリジン)] -1-イル] プロピル] -D-プロリンア

ミド

- 3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル  
 プロパン-1-アミンの代わりに、6) で得られた 3-スピロ [イソベンゾフラ  
 ン-1 (3H), 4' - (3-フルオロピペリジン)] -1-イルプロパン-  
 5 1-アミンを用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモ  
 ルファスとして得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.93 (6H, m), 1.93-2.06 (1H, m), 2.18-2.45 (3H, m), 2.45-2.62 (3H, m), 2.68-2.78 (1H, m), 3.00-3.  
 10 10 (2H, m), 3.14-3.28 (2H, m), 3.28-3.45 (1H, m), 3.46-3.54 (1H, m), 3.88 (1H, d, J=12.6 Hz), 4.53-4.76 (1H, m), 5.13 (2H, q, J=12.0 Hz), 6.99-7.08 (1H, m), 7.19-7.39 (8H, m), 7.50-7.62 (1H, m)  
 15 ESI-MS Found: m/z 452.2 [M+H] +

#### 実施例 7

1-ベンジル-N-[3-スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

- 20 1) 3-スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]  
 ] -1-イルプロパン-1-アミン

- スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ・塩酸塩の代わ  
 りにスピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジ  
 ン] ・塩酸塩 (EP 518805号に記載の方法により調製した。) を用いる他  
 25 は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

2) 1-ベンジル-N-[3-スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド

3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル  
 プロパン-1-アミンの代わりに、1) で得られた 3-スピロ [6-フルオロイ

ソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.80-2.68 (10H, m), 3.04-3.70 (10H, m), 4.22-4.31 (1H, m), 4.42 (2H, s), 5.08 (2H, s), 7.00-7.12 (2H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.42-7.58 (5H, m), 8.50-8.58 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 452.2 [M+H]<sup>+</sup>

10

#### 実施例8

1-ベンジル-N-[3-スピロ[5-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

1) 2-ブロモ-5-フルオロベンジルアルコール

15 2-ブロモ-5-フルオロトルエン 11.30g、N-ブロモコハク酸イミド 14.00g、アゾビスイソブチロニトリル 948mg を四塩化炭素 60ml に溶解し、還流条件下3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、n-ヘキサンで希釈し不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮後、得られた残渣に炭酸カルシウム 15g、水 50ml、1,4-ジオキサン 50ml を順次加え、還流条件下、二  
20 日間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈後、不溶物を濾別した。濾液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をn-ヘキサンで洗浄し、表題化合物 5.50g を得た。

2) スピロ[5-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-(1'-ベンジルピペリジン)]・塩酸塩

25 1) で得られた 2-ブロモ-5-フルオロベンジルアルコール 4.20g を 30ml のテトラヒドロフランに溶解し、-78℃に冷却後、1.59M n-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液 28ml を滴下した。反応液を-78℃で10分攪拌後、1-ベンジルピペリドン 4.0ml のテトラヒドロフラン 15ml 溶液を加えた。反応液を室温まで昇温後、この反応液に飽和塩化アンモニウム水溶



液を加えて反応を停止した。生成物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝1／1〕で精製し、粗精製物 3.90 g を得た。得られた粗精製物 3.90 g、塩化 *p*-トルエンスルホニル  
 5 2.30 g、ジメチルアミノピリジン 73 mg、トリエチルアミン 5.0 ml をクロロホルムに溶解させ、得られた溶液を室温で一晩攪拌した後、飽和重曹水溶液を加えて反応を停止させた。生成物をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔酢酸エチル／*n*-ヘキサン＝5／1〕で精製した。精製物に 4  
 10 *N*-塩酸／酢酸エチルを加え、析出した白色固体を酢酸エチルで洗浄後、減圧下乾燥して表題化合物 2.10 g を得た。

3) スピロ〔5-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン〕・塩酸塩

2) で得られたスピロ〔5-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-  
 15 (1'-ベンジルピペリジン)〕・塩酸塩 2.10 g をメタノール 60 ml に溶解し、水酸化パラジウム 200 mg を加え、水素雰囲気下で 12 時間攪拌した。触媒を濾別後、濾液を減圧下濃縮し表題化合物 1.35 g を得た。

4) 1-ベンジル-N-〔3-スピロ〔5-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン〕]-1-イルプロピル-D-プロリンアミド

20 スピロ〔イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン〕・塩酸塩の代わりに、3) で得られたスピロ〔5-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン〕・塩酸塩を用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.81-2.68 (10H, m), 3.02-3.71 (10H, m), 4.22-4.32 (1H, m),  
 25 4.43 (2H, s), 5.09 (2H, s), 7.00-7.11 (2H, m), 7.21-7.31 (1H, m), 7.42-7.58 (5H, m), 8.49-8.58 (1H, m)

ESI-MS Found: *m/z* 452.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 9

1-ベンジル-N-[3-スピロ(1H-インデン-1, 4'-ピペリジン)-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

- 5    1) 3-スピロ(1H-インデン-1, 4'-ピペリジン)-1-イルプロパン-1-アミン

スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わりにスピロ(1H-インデン-1, 4'-ピペリジン)・塩酸塩を用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を無色油状物質として得た。

- 10    2) 1-ベンジル-N-[3-スピロ(1H-インデン-1, 4'-ピペリジン)-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド

- 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに 1) で得られた 3-スピロ(1H-インデン-1, 4'-ピペリジン)-1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例 1  
15    に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.34 (2H, d, J=12.2Hz), 1.69-1.91 (6H, m), 2.16-2.41 (5H, m), 2.48 (2H, t, J=7.0Hz), 2.90-3.00 (2H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.19-3.27 (2H, m), 3.31-3.39 (1H, m), 3.49 (1H, d, J=12.9Hz), 3.88 (1H, d, J=12.9Hz), 6.73 (1H, d, J=5.8Hz), 6.80 (1H, d, J=5.8Hz), 7.12-7.40 (9H, m), 7.61 (1H, brs)

ESI-MS Found: m/z 430.3 [M+H]<sup>+</sup>

25

## 実施例 10

1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N-(3-[3-オキソスピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに、2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドを用いる  
他は実施例5に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

- 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.62-1.95 (6H, m), 2.18-2.59 (8H, m), 2.85-3.02 (4H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.25-3.39 (2H, m), 3.47 (1H, d, J=12.5Hz), 3.92 (1H, d, J=12.8Hz), 6.77-6.90 (2H, m), 7.19-7.30 (1H, m), 7.53-7.62 (1H, m), 7.74-7.79 (1H, m), 8.82-8.91 (2H, m)
- 10 ESI-MS Found: m/z 485.1 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例11

- 1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N-(3-[3-オキソスピロ[7-ア  
ザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピ  
15 ル)-D-プロリンアミドの合成
- 1) 2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)ニコチン酸  
窒素雰囲気下、2-ブロモ-3-シアノピリジン10.00g及び1-ベンジ  
ル-4-ピペリドン12.41gのテトラヒドロフラン300ml溶液を-7  
0℃まで冷却後、反応液に1.54M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液42.  
20 6mlを反応液が-70℃を保つように40分かけて滴下し、その後、-20℃  
まで昇温し、20分攪拌した。反応液に水200mlを加え室温まで昇温後、酢  
酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧留去し、  
得られた残渣を水200mlとテトラヒドロフラン100mlに溶解させ、6  
N-塩酸30mlを加え反応液を酸性とし、室温で2時間攪拌した。反応液に炭  
25 酸水素ナトリウム25gを加える事で液性をアルカリ性とし、反応混合物を酢酸  
エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで  
乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔ク  
ロロホルム/メタノール=100/2〕にて分離精製し、表題化合物6.82g  
を得た。

2) 3-オキソスピロ[7-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)イソニコチン酸の代わりに、1)で得られた2-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)ニコチン酸を用いる他は実施例5に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

3) 1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N-(3-[3-オキソスピロ[7-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミド

10 スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わりに2)で得られた3-オキソスピロ[7-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を用いる他は実施例2に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.63-1.94 (8H, m), 2.16-2.58 (7H, m), 2.91-3.08 (3H, m), 3.13-3.44 (3H, m), 3.49 (1H, d, J=12.9Hz), 3.94 (1H, d, J=12.6Hz), 6.78-6.89 (2H, m), 7.21-7.30 (1H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.63-7.73 (1H, m), 8.18 (1H, d, J=1.65Hz), 8.82-8.86 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 485.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例12

1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N-(3-[3-オキソスピロ[4-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

1) 3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)ピリジン-2-カルボン酸

窒素雰囲気下、N-メチルピコリンアミド7.50gのテトラヒドロフラン3

- 90 ml 溶液を $-65^{\circ}\text{C}$ まで冷却後、反応液に1.54 M n-ブチルリチウム／ヘキサン溶液78 mlを反応液が $-65^{\circ}\text{C}$ を保つように25分かけて滴下し、 $-65^{\circ}\text{C}$ にて1時間攪拌した。次いで1-ベンジル-4-ピペリドン13.50 gのテトラヒドロフラン30 ml 溶液を反応液が $-50^{\circ}\text{C}$ を保つように滴下し、 $-50^{\circ}\text{C}$ で15分攪拌した。反応液を30分かけて $10^{\circ}\text{C}$ まで昇温後、2 N-塩酸90 mlを加え、室温にて1晩攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えて液性をアルカリ性とし、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム／メタノール=100/1〕にて分離精製し、表題化合物9.64 gを得た。
- 2) 3-オキソスピロ〔4-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン〕・塩酸塩
- 3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) イソニコチン酸の代わりに、1) で得られた3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル) ピリジン-2-カルボン酸を用いる以外は実施例5に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。
- 3) 1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N-(3-[3-オキソスピロ〔4-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン〕]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミド
- スピロ〔イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン〕・塩酸塩の代わりに、2) で得られた3-オキソスピロ〔4-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン〕・塩酸塩を用いる他は実施例2に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。
- $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.61-1.95 (7H, m), 2.16-2.30 (3H, m), 2.32-2.44 (1H, m), 2.46-2.61 (4H, m), 2.87-2.99 (3H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 3.27-3.36 (2H, m), 3.47 (1H, d,  $J=12.5\text{ Hz}$ ), 3.92 (1H, d,  $J=12.6\text{ Hz}$ ), 6.78-6.89 (2H, m), 7.19-7.28 (1H, m), 7.52-7.58 (2

H, m), 7.79 (1H, d,  $J=1.31\text{ Hz}$ ), 8.87–8.90 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  485.2  $[M+H]^+$

### 5 実施例 13

1-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-(3-[3-オキソスピロ[5-ア  
ザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル  
1)-D-プロリンアミドの合成

1) 4-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)ニコチン酸

- 10 窒素雰囲気下、ニコチン酸 5.00 g のテトラヒドロフラン 260 ml 溶液に  
2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン 10.3 ml を加え -50℃ まで冷却  
後、反応液に 1.54 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 66 ml を反応液  
が -50℃ を保つように 25 分かけて滴下し、-50℃ にて 1 時間攪拌した。更  
に、1-ベンジル-4-ピペリドン 10.00 g のテトラヒドロフラン 30 ml  
15 溶液を、反応液が -50℃ を保つように滴下し、その後 -50℃ で 30 分攪拌し  
た。反応液に水 120 ml を加え室温まで昇温後、反応液に酢酸エチル 100 ml  
1 を加え水で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄後、水層を 6 N-塩酸 26 ml  
を加えて液性を酸性とし、室温で 5 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム  
を 25 g 加えて液性をアルカリ性とし、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。酢  
20 酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧  
留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [はじめにクロロホルム/  
メタノール=100/1 で溶出し、続いてクロロホルム/メタノール=100/2  
で溶出した。] にて分離精製し、表題化合物 5.18 g を得た。

- 2) 3-オキソスピロ[5-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリ  
25 ジン]・塩酸塩

3-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イル)イソニコチン酸  
の代わりに、1) で得られた 4-(1-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-  
4-イル)ニコチン酸を用いる以外は実施例 5 に準じて反応を行い、表題化合物  
を淡黄色アモルファスとして得た。

3) 1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N-(3-[3-オキソスピロ  
[5-アザイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロ  
ピル)-D-プロリンアミド

スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わ  
5 りに1)で得られた3-オキソスピロ[5-アザイソベンゾフラン-1 (3H),  
4'-ピペリジン]・塩酸塩を用いる他は実施例2に準じて反応を行い、表題化  
合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.94 (8H, m), 2.13-2.57 (6H, m), 2.87-3.01 (3H, m), 3.  
10 14-3.63 (5H, m), 3.92 (1H, d, J=13.2 Hz), 6.  
78-6.90 (2H, m), 7.18-7.36 (2H, m), 7.51-7.  
58 (1H, m), 8.85 (1H, d, J=5.42 Hz), 9.15 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 485.2 [M+H]<sup>+</sup>

15

#### 実施例14

1-(2, 4-ジフルオロベンジル)-N-[3-スピロ[7-メチルイソベン  
ゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル]-D-プロ  
リンアミドの合成

20 1) 1-ベンジル-4-[2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルフェニル]ピ  
ペリジン-4-オール

窒素雰囲気下、2-ブロモ-3-メチル安息香酸5.33gのテトラヒドロフ  
ラン100mlの溶液を0℃まで冷却後、反応液に水素化リチウムアルミニウム  
3.00gをゆっくり加え、反応液が0℃を保つように2時間攪拌した。水20  
25 mlを徐々に加える事で反応を停止し、その後、飽和ロッシェル塩(酒石酸ナト  
リウムカリウム四水和物)水溶液100mlを加え、室温にて30分間攪拌した。  
反応液を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナ  
トリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をテトラヒドロフラン1  
50mlに溶解させ、この溶液を-78℃まで冷却後、反応液に1.54M

n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 2.5 ml を滴下し、-78℃を保つように 30 分攪拌した。その後、1-ベンジル-4-ピペリドン 3.79 g のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を、反応液が -78℃を保つように滴下し、その後室温まで緩やかに昇温して、更に 1.5 時間攪拌した。次いで反応液に水を加え、酢酸エチル抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [はじめに n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 で溶出し、続いてクロロホルム/メタノール = 4/1 で溶出した。] にて分離精製し、表題化合物を得た。

10 2) N-ベンジルスピロ [7-メチルイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]

1) で得られた 1-ベンジル-4-[2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルフェニル]ピペリジン-4-オール 1.58 g のクロロホルム 10 ml 溶液にトリエチルアミン 1 ml、塩化トルエンスルホニル 3 g 及びジメチルアミノピリジン 500 mg を順次加え、クロロホルム溶液を室温で 2 時間攪拌した。その後、  
15 反応液に水 10 ml を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1] にて分離精製し、表題化合物 559.5 mg を得た。

20 3) スピロ [7-メチルイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩

2) で得られた N-ベンジルスピロ [7-メチルイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] 559.5 mg のメタノール 5 ml 溶液に水酸化パラジウムを 20 mg 加え、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。水酸化パラジウムを濾別して、濾液を減圧留去し、得られた残渣に 4N-塩酸/ジオキサン 0.5  
25 ml を加えて室温で 10 分間攪拌した。次いで反応液を濃縮することにより表題化合物 464.9 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

4) 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-[3-スピロ [7-メチルイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル-D-プロリンアミド



スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わりに、2) で得られたスピロ [7-メチルイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩を用いる他は実施例2に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- 5 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.61-1.95 (7H, m), 2.16-2.58 (11H, m), 2.82-3.02 (3H, m), 3.11-3.21 (1H, m), 3.22-3.38 (2H, m), 3.47 (1H, d, J=12.9Hz), 3.90 (1H, d, J=12.6Hz), 5.02 (2H, s), 6.25-6.91 (2H, m), 6.98-7.09 (2H, m), 7.12-7.31 (2H, m), 7.48-7.58 (1H, m)
- 10 ESI-MS Found: m/z 484.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例15

- 1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -N- [3-スピロ [7-メチルイソベン  
15 ゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ] -1-イルプロピル] -D-プロ  
リンアミドの合成

2-ブロモ-3-メチル安息香酸の代わりに2-ブロモ-4-メチル安息香酸を用いる他は実施例14に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- 20 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.63-2.06 (8H, m), 2.16-2.53 (10H, m), 2.81-3.00 (3H, m), 3.12-3.41 (3H, m), 3.47 (1H, d, J=12.9Hz), 3.91 (1H, d, J=12.9Hz), 5.02 (2H, s), 6.77-6.90 (3H, m), 7.08 (2H, m), 7.19-7.28 (1H, m), 7.56-7.66 (1H, m)
- 25 ESI-MS Found: m/z 484.2, [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例16

1- (2, 4-ジフルオロベンジル) -N- [3-スピロ [5-メチルイソベン

ゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル]-D-プロ  
リンアミドの合成

2-ブロモ-3-メチル安息香酸の代わりに2-ブロモ-5-メチル安息香酸  
を用いる他は実施例14に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスと  
5 して得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-2.07 (9H, m), 2.14-2.53 (9H, m), 2.31-3.01 (3H, m), 3.12-3.41 (3H, m), 3.47 (1H, d, J=12.5Hz), 3.91 (1H, d, J=12.9Hz), 5.02 (2H, s), 6.78-6.90 (2H, m), 6.93-7.10 (3H, m), 7.20-7.28 (1H, m), 7.55-7.65 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 484.3, [M+H]<sup>+</sup>

実施例17

15 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-[3-[3-オキソスピロ[イソベン  
ゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]]-1-イルプロピル)-D-  
プロリンアミドの合成

1) 3-[3-オキソスピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロパン-1-アミン

20 スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わ  
りに3-オキソスピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・  
塩酸塩(US 3686186号に記載の方法により調製した。)を用いる他は実  
施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

2) 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-(3-[3-オキソスピロ[イ  
25 ソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]]-1-イルプロピル)-  
D-プロリンアミド

3-スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル  
プロパン-1-アミンの代わりに、1)で得られた3-[3-オキソスピロ[イ  
ソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロパン-1-

アミンを用いる他は実施例2に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.94 (7H, m), 2.15-2.30 (3H, m), 2.31-2.43 (1H, m), 2.46-2.58 (4H, m), 2.86-3.01 (3H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 3.23-3.40 (2H, m), 3.47 (1H, d, J=12.5Hz), 3.92 (1H, d, J=12.6Hz), 6.78-6.90 (2H, m), 7.19-7.29 (1H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.49-7.61 (2H, m), 7.62-7.70 (1H, m), 7.84-7.91 (1H, m)  
ESI-MS Found: m/z 484.4 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例18

1-[(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-N-[3-ス  
ピロ[7-メチルイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-  
イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドの代わりに1-メチルイミダゾール-2-カルボキシアレヒド(J. Med. Chem., 22巻、1399-402頁、(1979年)に記載の化合物)を用いる他は実施例14に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) d: 1.21-1.31 (1H, m), 1.55-2.09 (1H, m), 2.34-2.72 (7H, m), 2.89-3.08 (2H, m), 3.17-3.37 (2H, m), 3.64-3.78 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.23 (1H, d, J=14.4Hz), 4.34-4.38 (1H, m), 5.02 (2H, s), 6.93-7.38 (6H, m)  
ESI-MS Found: m/z 452.3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例19

1-ベンジル-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル]-D-プロリンアミドの合成

- 1) 2-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン
- 5     2-(3-オキソブチル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン  
250mgとスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩  
酸塩390mgのメタノール4ml溶液に、0.3M水素化シアノホウ素ナトリ  
ウム-1/2塩化亜鉛メタノール溶液11.5mlを加え、環流条件下10時間  
攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に1N-塩酸5mlを注意深く加え、  
10     水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫  
酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、析出した固体を少量のクロロ  
ホルムで洗浄して、表題化合物334mgを粗生成物として得た。
- 2) 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル  
ブタン-1-アミン
- 15     2-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン-1-  
イル]プロピル)-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオンの代わりに  
1) で得られた2-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペ  
リジン]-1-イルブチル]-1H-イソインドール-1, 3(2H)-ジオン  
を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を得た。
- 20     3) 1-ベンジル-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-  
ピペリジン]-1-イルブチル]-D-プロリンアミド  
3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル  
プロパン-1-アミンの代わりに2) で得られた3-スピロ[イソベンゾフラ  
ン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン-1-アミンを用いる他  
25     は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。  
1H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98-1.10(3H, m), 1.19-1.35(2H, m), 1.41-2.05(6H, m), 2.12-2.45(3H, m), 2.48-2.88(5H, m), 3.00-3.11(1H, m), 3.15-3.56(4H, m), 3.82-3.94(1

H, m), 5.03–5.11 (2H, m), 7.16–7.62 (10H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  448.4 [M+H]<sup>+</sup>

## 5 実施例20

1-ベンジル-N-[(1RS, 3SR)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチル]-D-プロリンアミド及び1-ベンジル-N-[(1RS, 3RS)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチル]-D-プロリン

## 10 アミドの合成

1) 1-tert-ブチルジメチルシロキシシクロペンタン-3-オール

1, 3-シクロペンタンジオール1.00gのジメチルホルムアミド80ml溶液を0℃に冷却し、イミダゾール750mg、tert-ブチルクロロジメチルシラン1.43gを順次加え、室温まで昇温し同温度にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1]にて分離精製し、表題化合物926mgを無色液体として得た。

2) 3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン

1) で得られた1-tert-ブチルジメチルシロキシシクロペンタン-3-オール920mgのジメチルスルホキシド20ml溶液にトリエチルアミン4.7ml、サルファトリオキシド-ピリジン複合体3.4gのジメチルスルホキシド5ml溶液を順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1]にて分離精製し、表題化合物766mgを無色液体として得た。

3) 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンタノール

2) で得られた、3-(tert-ブチルジメチルシロキシ)シクロペンタン-1-オン760mgのメタノール10ml溶液にスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩900mg、0.3Mシアノ水素化ホウ素ナトリウム-1/2塩化亜鉛メタノール溶液16.7mlを順次加え、室温にて14時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた粗生成物に5N-塩酸10mlを加え、室温にて10時間攪拌した。次いで反応液に2N-水酸化ナトリウム水溶液を注意深く加えて液性をアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール=100/1]にて分離精製し、表題化合物390mgを無色アモルファスとして得た。

4) 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチルアミン

3) で得られた3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンタノール380mgのクロロホルム10ml溶液に、トリエチルアミン0.39ml、塩化メタンスルホン0.16mlを順次加え、室温にて30分攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた粗生成物をジメチルホルムアミド5mlに溶解させ、この溶液にアジ化ナトリウム182mgを加え、80℃にて2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた粗生成物をテトラヒドロフラン8ml、水1ml混合液に溶解させた後、この溶液にトリフェニルホスフィン600mgを加え、85℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、この反応液に1N-塩酸を加えて液性を酸性にし、反応液をクロロホルムで洗浄後、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした。この反応混合物をクロロホルムで抽出後、クロロホルム層を無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 330mg を無色アモルファスとして得た。

- 5) 1-ベンジル-N-[(1RS, 3SR)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチル]-D-プロリンアミド及び1-ベンジル-N-[(1RS, 3RS)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチル]-D-プロリンアミド

- 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに4)で得られた3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチルアミンを用いる  
10 他は実施例1に準じて反応を行い、得られた粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール=20/1]で分離精製し、低極性画分より便宜上(1RS, 3SR)体を、高極性画分より便宜上(1RS, 3RS)を得た。ここで(1RS, 3SR)及び(1RS, 3RS)は、その立体構造が特定  
15 されていないために、暫定的につけたものである。従って、表題化合物の(1RS, 3SR)体が(1RS, 3RS)体である場合があり、その場合は、表題化合物の(1RS, 3RS)体が(1RS, 3SR)体となる。以下において、同様である。

- 1-ベンジル-N-[(1RS, 3SR)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチル]-D-プロリンアミド  
20

- <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35-2.10 (12H, m), 2.15-2.45 (5H, m), 2.60-2.77 (1H, m), 2.86-3.08 (3H, m), 3.18 (1H, dd, J=5.0, 10.1Hz), 3.44-3.63 (1H, m), 3.79-3.88 (1H, m), 4.10-4.33 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.02-7.60 (10H, m)  
25

ESI-MS Found: m/z 460.3 [M+H]<sup>+</sup>

1-ベンジル-N-[(1RS, 3RS)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1  
(3H), 4'-ピペリジン-1-イルシクロペンチル]-D-プロリンアミド  
1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.33-2.30 (14H, m), 2.34-2.48 (3H, m), 2.72-3.01 (3H, m), 3.  
5 02-3.11 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J=5.3, 10.2Hz), 3.52 (1H, d, J=12.9Hz), 3.79 (1H, d, J=12.9Hz), 4.17-4.32 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.  
10-7.39 (10H, m)

ESI-MS Found: m/z 460.3 [M+H]<sup>+</sup>

10

## 実施例21

1-ベンジル-N-[3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル]-D-プロリンアミドの合成

- 15 1) 3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン酸エチルエステル  
スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] 500mgのジメチルホルムアミド4ml溶液にエチル4, 4, 4-トリフルオロクロトネート667mg、炭酸カリウム730mgを順次加え、100℃にて30分攪拌した。
- 20 反応液を室温まで冷却した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル=30/1]にて分離精製し、表題化合物558mgを無色アモルファスとして得た。
- 25 2) 3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン-1-オール  
1) で得られた3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン酸エチルエステル550mgのテトラヒドロフラン15ml溶液に、氷冷下水素化リチウムアルミニウム70mgを加え、0℃にて1時間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウ



ム水溶液を注意深く加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1] にて分離精製し、表題化合物 414mg を無色アモルファスとして得た。

- 5    3) 3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルブタン-1-アジド

2) で得られた 1-ヒドロキシ-3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-ス  
ピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルブタン 2  
00mg のテトラヒドロフラン 10ml 溶液に、トリフェニルホスフィン 500  
10 mg、40% ジエチルアゾジカルボキシレート/トルエン溶液 0.76ml、ジ  
フェニルホスホリルアジド 262mg を順次加え、0℃ にて 1.5 時間攪拌した。  
次いで反応液に 1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢  
酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分  
取用薄層クロマトグラフィー [n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1] にて分離精  
15 製し、表題化合物 168mg を無色アモルファスとして得た。

- 4) 3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルブタン-1-アミン

3) で得られた 3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ [イソベンゾ  
フラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルブタン-1-アジド 160  
20 mg と 10% パラジウムカーボン 40mg をテトラヒドロフラン 1ml に懸濁・  
溶解し、メタノール 20ml で希釈し、水素雰囲気下、室温にて 1 時間攪拌した。  
反応液を濾過した後、濾液を減圧留去し、表題化合物 158mg を無色アモル  
ファスとして得た。

- 5) 1-ベンジル-N-[3-(4, 4, 4-トリフルオロ)-3-スピロ [イ  
25 ソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルブチル] -D-ブ  
ロリンアミド

3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル  
プロパン-1-アミンの代わりに、4) で得られた 3-(4, 4, 4-トリフル  
オロ)-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -

1-イルブタン-1-アミンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.64-1.99 (9H, m), 2.18-2.34 (1H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 2.62-2.72 (1H, m), 2.75-2.94 (2H, m), 2.95-3.14 (2H, m), 3.20-3.45 (4H, m), 3.57 (1H, d, J=12.9Hz), 3.84 (1H, d, J=12.9), 5.07 (2H, s), 7.03-7.16 (1H, m), 7.17-7.39 (8H, m), 7.40-7.51 (1H, m)
- ESI-MS Found: m/z 502.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例22

1-ベンジル-N-[2-ヒドロキシ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

- 1) 1-アミノ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-2-オール
- 2-(オキシラン-2-イルメチル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 535mg 及びスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン] 500mg のジオキサン 5ml の溶液を環流条件下、12時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して表題化合物 1.02g を粗生成物として得た。
- 2) 1-ベンジル-N-[2-ヒドロキシ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド
- 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに、1) で得られた 1-アミノ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-2-オールを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.70-2.34 (11H, m), 2.35-2.48 (2H, m), 2.59-2.79 (1H, m), 2.91-3.36 (5H, m), 3.39-3.74 (3H, m), 3.82-3.93 (1H, m), 4.20-4.40 (1H, m), 5.02-5.11 (2H, m), 7.15-7.44 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 450.1 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例23

1-ベンジル-N-(トランス-4-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルシクロヘキシル) -D-プロリンアミド及び1-ベンジル-N-(シス-4-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルシクロヘキシル) -D-プロリンアミドの合成

1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリドンの代わりに1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドンを用いる他は、実施例20に準じて反応を行い、得られた粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=9/1] にて分離精製し、高極性画分より便宜上トランス体を、低極性画分より便宜上シス体を得た。ここでトランス及びシスの名称は、その立体構造が特定されていないために、暫定的につけたものである。

1-ベンジル-N-(トランス-4-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルシクロヘキシル) -D-プロリンアミド

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03-2.55 (18H, m), 2.59-2.93 (4H, m), 2.96-3.08 (2H, m), 3.12-3.23 (1H, m), 3.42-3.53 (1H, m), 3.57-3.90 (2H, m), 5.07 (2H, s), 7.10-7.43 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 474.3 [M+H]<sup>+</sup>

1-ベンジル-N-(シス-4-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルシクロヘキシル) -D-プロリンアミド

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.40-2.51 (18H,

- m), 2.54–2.71 (2H, m), 2.75–2.92 (2H, m), 3.01–3.28 (2H, m), 3.44–3.56 (1H, m), 3.88–4.10 (2H, m), 5.07 (2H, s), 7.10–7.39 (9H, m), 7.62–7.75 (1H, m)
- 5 ESI-MS Found:  $m/z$  474.3 [M+H] +

#### 実施例 24

##### 1-ベンジル-N-[2-フルオロ-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

- 10 1) 2-ヒドロキシ-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロパン-1- (tert-ブトキシカルボニルアミン)
- スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] 1.80 g、N-(2, 3-エポキシプロピル) フタルイミド 2.03 g を 1, 4-ジオキサン 20 ml に溶解し、125℃にて4時間攪拌した後、溶媒を減圧除去した。得
- 15 られた残渣にヒドラジン 1水和物 1.8 ml、エタノール 80 ml を順次加え、80℃で6時間攪拌した。不溶物を濾別した後、濾液を減圧下濃縮して得られた残渣を、クロロホルムで希釈した。更に濾過、濃縮を繰り返して得られた残渣に、1, 4-ジオキサン 40 ml、水 40 ml、トリエチルアミン 2.6 ml を順次加え、0℃に冷却後ジ-tert-ブチルジカーボネート 2.40 g 加えた。この混
- 20 合液を1時間攪拌して得られた生成物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=20/1] で精製し、表題化合物 1.9 g を得た。
- 2) 2-フルオロ-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロパン-1- (tert-ブトキシカルボニルアミン)
- 25 1) で得られた 2-ヒドロキシ-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロパン-1- (tert-ブトキシカルボニルアミン) 210 mg を塩化メチレン 5.0 ml、ピリジン 0.25 ml の混合溶媒に溶解し、この混合液に0℃にてジエチルアミノサルファートリフルオライド 0.

16 ml を滴下した。反応混合物を室温まで昇温して2時間攪拌後、飽和重曹水を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー〔酢酸エチル／n-ヘキサン＝1／1〕で精製し、表題化合物 20 mg を得た。

3) 2-フルオロ-3-スピロ〔イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン〕-1-イルプロパン-1-アミン・2塩酸塩

2) で得られた2-フルオロ-3-スピロ〔イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン〕-1-イルプロパン-1- (tert-ブトキシカルボニルアミン) を1.5 ml の4N-塩酸／ジオキサン溶液に溶解し、得られた溶液を2時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮して、表題化合物 20 mg を得た。

4) 1-ベンジル-N-〔2-フルオロ-3-スピロ〔イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン〕-1-イルプロピル〕-D-プロリンアミド

3-スピロ〔イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン〕-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに、3) で得られた2-フルオロ-3-スピロ〔イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン〕-1-イルプロパン-1-アミン・2塩酸塩を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.85-2.70 (8H, m), 3.28-3.78 (10H, m), 4.28-4.52 (3H, m), 4.90-5.38 (3H, m), 7.20-7.38 (4H, m), 7.41-7.61 (5H, m), 8.79 (1H, t, J=8.7 Hz)

ESI-MS Found: m/z 452.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 25 実施例25

1-ベンジル-N- (1, 1-ジメチル-3-スピロ〔イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン〕-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

1- (tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドンの代わりにtert-ブチ

ルー1, 1-ジメチル-3-オキソプロピルカルバメート (WO 96/22997号に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例20に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.76-2.05 (10H, m), 2.15-2.45 (6H, m), 2.86 (2H, brd, J=10Hz), 3.05 (2H, m), 3.48 (1H, d, J=15Hz), 3.86 (1H, d, J=15Hz), 5.06 (2H, s), 7.08-7.41 (9H, m)  
ESI-MS Found: m/z 462.3 [M+H]<sup>+</sup>

10

#### 実施例26

N- (1, 1-ジメチル-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -1- [ (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] -D-プロリンアミドの合成

15    ベンズアルデヒドの代わりに1-メチルイミダゾール-2-カルボキシアレヒドを用いる他は実施例25に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.72-2.03 (11H, m), 2.12-2.60 (5H, m), 2.88 (2H, brs), 3.08 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.68 (1H, m), 3.86 (1H, d, J=15Hz), 5.06 (2H, s), 6.82 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.08-7.50 (4H, m)  
ESI-MS Found: m/z 466.3 [M+H]<sup>+</sup>

25

#### 実施例27

1- [ (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] -N- [1-メチル-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

tert-ブチル-1, 1-ジメチル-3-オキソプロピルカルバメートの代わりにtert-ブチル-1-メチル-3-オキソプロピルカルバメート (J. Prakt. Chem. / Chem. - Ztg., 339巻(1), 96-97頁, (1997年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は、実施例25に準じて

- 5 反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10-1.20 (3H, m), 1.65-2.25 (9H, m), 2.26-2.90 (9H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.67-3.95 (4H, m), 4.03 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.82-7.50 (6H, m)

- 10  $\text{ESI-MS Found: } m/z \text{ } 452.3 \text{ [M+H]}^+$

#### 実施例28

1-ベンジル-N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] ピペリジン-2-カルボキサミドの合成

- 15 N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリンの代わりに1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペリジンカルボン酸を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40-1.90 (8H, m), 1.92-2.13 (4H, m), 2.30-2.55 (4H, m), 2.78-3.00 (4H, m), 3.18 (1H, d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 3.22-3.37 (1H, m), 3.42-3.55 (2H, m), 3.88 (1H, d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 5.06 (2H, s), 7.00-7.06 (1H, m), 7.15-7.40 (9H, m)

$\text{ESI-MS Found: } m/z \text{ } 448.3 \text{ [M+H]}^+$

25

#### 実施例29

(4R)-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリンの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-4R-ヒドロキシ-D-プロリン(J. Med. Chem., 34巻(9), 2787-97頁, (1991年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.72-1.88 (4H, m), 1.90-2.22 (3H, m), 2.40-2.80 (7H, m), 2.96-3.46 (6H, m), 3.61 (1H, d, J=13.2Hz), 3.89 (1H, d, J=13.2Hz), 4.34 (1H, t, J=4.5Hz), 5.06 (2H, s), 7.10-7.38 (9H, m), 7.75-7.85 (1H, brs)  
ESI-MS Found: m/z 450.2 [M+H] +

### 実施例30

#### 15 1-ベンジル-N-[3-スピロ(1H-インデン-1, 4'-ピペリジン)-1-イルプロピル]-L-プロリンアミドの合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリンの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンを用いる他は実施例9に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

20 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35 (2H, d, J=12.2Hz), 1.71-1.91 (5H, m), 2.15-2.43 (6H, m), 2.51 (2H, t, J=6.9Hz), 2.98-3.09 (3H, m), 3.19-3.40 (3H, m), 3.52 (1H, d, J=13.2Hz), 3.90 (1H, d, J=3.9Hz), 6.74 (1H, d, J=5.6Hz), 6.81 (1H, d, J=5.6Hz), 7.17-7.38 (9H, m), 7.63 (1H, brs)  
25 ESI-MS Found: m/z 430.3 [M+H] +

### 実施例31



(4S)-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリンの代わりにN-(tert-ブ  
5 トキシカルボニル)-(4S)-ヒドロキシ-D-プロリンを用いる他は実施例  
1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70-1.78 (4H, m), 1.93-2.07 (3H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.  
35-2.80 (5H, m), 2.81-2.89 (2H, m), 3.18-3.  
10 40 (3H, m), 3.54 (1H, t, J=8.2Hz), 3.63 (1H, d, J=13.0Hz), 3.91 (1H, d, J=13.0Hz), 4.33-4.39 (1H, m), 5.05 (2H, s), 7.02-7.05 (1H, m), 7.20-7.38 (8H, m), 7.53-7.59 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 450.3 [M+H]<sup>+</sup>

15

実施例32

1-ベンジル-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル]プロピル)-(2S)-アゼチジンアミドの合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリンの代わりに(2S)-N-  
20 (tert-ブトキシカルボニル)-1,2-アゼチジンカルボン酸を用いる他は実  
施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.8-2.12 (8H, m), 2.33-2.50 (4H, m), 2.80-3.75 (9H, m), 5.07 (2H, s), 7.00-7.45 (10H, m)

25 ESI-MS Found: m/z 420.2 [M+H]<sup>+</sup>

実施例33

(4S)-1-ベンジル-4-メトキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

ドの合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリンの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-メトキシ-D-プロリン(WO 92/18156号に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、

- 5 表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-2.03 (8H, m), 2.28-2.53 (5H, m), 2.78-2.89 (2H, m), 3.17-3.60 (5H, m), 3.27 (3H, s), 3.82-3.95 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.98-7.05 (1H, m), 7.1  
10 6-7.39 (8H, m), 7.48-7.56 (1H, brs)  
ESI-MS Found: m/z 464.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例34

- 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-  
15 1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-2,5-ジヒドロ-1  
H-ピロール-2-カルボキサミドの合成

- 1) N-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-デヒドロ-DL-プロリン  
DL-デヒドロプロリン2.00gのテトラヒドロフラン溶液25mlに4  
N-水酸化ナトリウム水溶液5ml, tert-ブトキシジカーボネート3.50g  
20 を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応液を6N-塩酸により中和し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して表題化合物4.0gを得た。

- 2) 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-  
1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-2,5-ジヒド  
25 ロ-1H-ピロール-2-カルボキサミド

N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリンの代わりに1)で得られたN-(tert-ブトキシカルボニル)-2,5-ジヒドロ-DL-プロリンを用いる他は実施例2に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.74-1.79 (4H, m

), 1.85-2.10 (4H, m), 2.40-2.65 (3H, m), 2.88 (2H, brs), 3.20-3.48 (3H, m), 3.70 (2H, m), 3.96 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 4.18 (1H, brs), 5.08 (2H, s), 5.80 (2H, dd,  $J=2, 9\text{Hz}$ ), 6.80-7.63 (7H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  468.2  $[M+H]^+$

### 実施例 35

(4S)-1-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-N-(3-  
10 スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

N-(tert-ブトキシカルボニル)-D-プロリンの代わりにN-(tert-ブトキシカルボニル)-(4S)-ヒドロキシ-D-プロリンを用いる他は実施例 2 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.74-1.81 (5H, m), 1.94-2.08 (3H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.36-2.54 (5H, m), 2.80-2.89 (2H, m), 3.19-3.42 (3H, m), 3.51 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 3.59 (1H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 3.95 (1H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 4.3  
20 2-4.40 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.81-6.91 (2H, m), 7.07-7.10 (1H, m), 7.20-7.28 (3H, m), 7.58-7.62 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  486.2  $[M+H]^+$

### 25 実施例 36

(4R)-4-(アセトキシ)-1-ベンジル-N-(3-スピロ [イソベンゾ  
フラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリン  
アミドの合成

実施例 31 で得られた化合物 50mg、酢酸 13ml、トリフェニルホスフィ

ン32mgをテトラヒドロフランに溶解させ、この溶液にジイソプロピルアゾジカルボキシレート25mlを加え、室温にて12時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム／メタノール＝50／1〕にて分離精製し、表題化合物17.6mgを白色固体として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70–1.82 (4H, m), 1.94–2.10 (3H, m), 1.96 (3H, s), 2.12–2.32 (1H, m), 2.38–2.70 (6H, m), 2.82–2.95 (2H, m), 3.08–3.16 (1H, m), 3.20–3.42 (3H, m), 3.51 (1H, d,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 3.90 (1H, d,  $J=12.9$   
10 Hz), 5.07 (2H, s), 5.15–5.62 (1H, m), 7.05–7.13 (1H, m), 7.17–7.40 (8H, m), 7.52–7.62 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  492.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 15 実施例37

(4S)-4-(アセチルアミノ)-1-ベンジル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

- 実施例29で得られた化合物13mgのテトラヒドロフラン溶液0.3mlに  
20 窒素雰囲気下、トリエチルアミン6.2ml、塩化メタンスルホニル3.4mlを順次加え室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、得られた残渣をジメチルホルムアミド0.3mlで溶解した。その溶液に窒素雰囲気下、アジ化ナトリウム11.3mg、ヨウ化ナトリウム1  
25 mgを加えた後、80℃にて2時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後減圧乾燥して得られた残渣を、含水(10%)テトラヒドロフラン0.3mlに溶解した。この混合溶液に、窒素雰囲気下室温で、トリフェニルホスフィン10mgを加えた後、70℃にて1時間攪拌した。反応液に水を加

エクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残渣を無水酢酸 1 ml 及びピリジン 2 ml の混合溶液に溶解し、この混合溶液を室温で 1 時間攪拌した。無水酢酸、ピリジンを減圧留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
5 [クロロホルム/メタノール=10/1] にて分離精製し、表題化合物 1. 8 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0. 81–1. 85 (8H, m), 1. 90–3. 35 (12H, m), 2. 62 (3H, s), 3. 60–3. 85 (2H, m), 4. 45–4. 55 (1H, m), 5. 07 (2H, s), 5. 32–5. 40 (1H, m), 7. 10–7. 60 (9H, m)  
10  
ESI-MS Found:  $m/z$  491. 2 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 38

(4R)-1-ベンジル-4-(メチルスルホニル)-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成  
15

実施例 31 で得られた化合物 65 mg のテトラヒドロフラン溶液 1 ml に氷冷下にてトリエチルアミン 0. 048 ml、塩化メタンスルホニル 0. 014 ml を順次加え、15 分間攪拌した。析出物を濾別し、濾液を減圧留去して得られた  
20 残渣を、ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解させた。この溶液にナトリウムチオメチレート 30 mg を加え、60℃で 1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をアセトニトリル溶液 1 ml 溶解させ、次いで蒸留水 1 ml、モルホリン-N-オキシド 77 mg を順次加え、四酸化オスミウム  
25 20 mg を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム 80 mg を加えて 30 分間攪拌後、反応液を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=10/1] にて分離精製し表題化合物 21. 2 mg を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.73–1.85 (8H, m), 2.00 (2H, m), 2.35–2.62 (4H, m), 2.68–2.85 (3H, m), 2.88 (3H, s), 3.28–3.60 (5H, m), 3.99 (1H, d,  $J=16.0\text{ Hz}$ ), 5.06 (2H, s), 7.10–7.40 (9H, m)  
 ESI-MS Found:  $m/z$  512.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 実施例 39

(4R)-1-ベンジル-4-フルオロ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

実施例 31 で得られた化合物 71 mg のジクロロメタン溶液 1 ml に氷冷下ジエチルアミノサルファートリフルオリド 0.043 ml を加え、30 分間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=10/1] にて分離精製し、表題化合物 14.0 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70–1.80 (5H, m), 1.90–2.10 (4H, m), 2.35–2.50 (6H, m), 2.55–2.70 (2H, m), 2.85 (2H, br s), 3.10–3.99 (4H, m), 5.06 (2H, s), 7.00–7.50 (9H, m)  
 ESI-MS Found:  $m/z$  452.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 実施例 40

1-ベンジル-4-オキソ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

実施例 31 で得られた化合物 99 mg のジメチルスルホキシド溶液 0.24 ml にトリエチルアミン 0.31 ml、サルファートリオキシド-ピリジン錯体 74 mg を順次加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロ

ホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム／メタノール＝15／1〕にて分離精製し、表題化合物83.5mgを無色油状物質として得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.71–2.10 (7H, m), 2.35–2.55 (5H, m), 2.80–2.90 (3H, m), 2.87 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 3.30–3.61 (6H, m), 5.05 (2H, s), 6.95 (1H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 7.27–7.40 (7H, m), 7.62 (1H, brs)
- 10  $\text{ESI-MS Found: } m/z \text{ } 448.3 [\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例41

1-ベンジル-4-ヒドロキシ-4-メチル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンア

#### 15 ミドの合成

- 実施例40で得られた化合物42mgのテトラヒドロフラン溶液1mlに、氷冷下メチルマグネシウムプロミド／テトラヒドロフラン溶液(1mol/1)0.113mlを加え、2時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニア水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム／メタノール＝9／1〕にて分離精製し、表題化合物11.1mgを無色油状物質として得た。
- 20

- $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75 (3H, s), 1.70–2.10 (10H, m), 2.30–2.50 (4H, m), 2.64 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 2.84 (1H, brs), 3.05 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 3.22–3.40 (2H, m), 3.65 (2H, m), 3.91 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 7.05–7.60 (9H, m)
- 25

$\text{ESI-MS Found: } m/z \text{ } 464.3 [\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 4 2

(4 R) - 4 - (アセチルアミノ) - 1 - ベンジル - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) - D - プロ

5 リンアミドの合成

出発物質として (4 R) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) - D - プロリンアミドの代わりに、実施例 3 1 で得られた (4 S) - 1 - ベンジル - 4 - ヒドロキシ - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H),  
10 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) - D - プロリンアミドを用いる他は、実施例 3 7 に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.81-1.85 (8H, m), 1.90-3.35 (12H, m), 2.62 (3H, s), 3.60-3.85 (2H, m), 4.45-4.55 (1H, m), 5.07 (2H, s),  
15 5.32-5.40 (1H, m), 7.10-7.60 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 491.2 [M+1]<sup>+</sup>

## 実施例 4 3

1 - ベンジル - 4, 4 - ジフルオロ - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3 H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) - D - プロリンアミドの合  
20 成

実施例 4 0 で得られた化合物 38 mg のジクロロメタン溶媒 2 ml に、室温にてジエチルアミノサルファートリフルオリド 0.068 ml を加え、7 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を  
25 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール = 15/1] にて分離精製し、表題化合物 14.4 mg を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.74-1.79 (4H, m), 1.99 (2H, dt, J = 2, 9 Hz), 2.25-2.90 (11H,



m), 3.35-3.55 (4H, m), 3.94 (1H, d, J=12 Hz),  
5.06 (2H, s), 7.00-7.55 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 470.3 [M+H] +

#### 5 実施例 44

1-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-オキソ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

(4S)-1-ベンジル-4-ヒドロキシ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの代わりに、実施例 35 で得られた (4S)-1-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドを用いる他は実施例 40 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.74-1.81 (7H, m), 1.93 (1H, t, J=15 Hz), 2.35-2.62 (5H, m), 2.85-2.91 (3H, m), 3.32-3.60 (5H, m), 4.09 (1H, d, J=15 Hz), 5.06 (2H, s), 6.86-7.30 (6H, m), 7.60 (1H, brs)

20 ESI-MS Found: m/z 484.1 [M+H] +

#### 実施例 45

1-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-4-メチル-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-D-プロリンアミドの合成

1-ベンジル-4-オキソ-N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの代わりに実施例 44 で得られた 1-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-オキソ-N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-

イルプロピル] -D-プロリンアミドを用いる他は、実施例 41 に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36 (3H, s, Me),  
1.77-1.90 (5H, m), 2.04 (2H, brt,  $J=15\text{Hz}$ ),  
5 2.12-2.55 (6H, m), 2.63 (1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 2.  
90 (3H, m), 3.31 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.95  
(1H, d,  $J=12\text{Hz}$ ), 5.07 (2H, m), 6.83-7.65 (7  
H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  500.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

#### 実施例 46

(4R) - 1 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 4-フルオロ-N - (3-ス  
ピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1-イルプロピ  
ル) -D-プロリンアミドの合成

15 (4S) - 1 - ベンジル-4-ヒドロキシ-N - (3-スピロ [イソベンゾフ  
ラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1-イルプロピル) -D-プロリンア  
ミドの代わりに、実施例 35 で得られた (4S) - 1 - (2, 4-ジフルオロベ  
ンジル) - 4-ヒドロキシ-N - (3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H),  
4'-ピペリジン] - 1-イルプロピル) -D-プロリンアミドを用いる他は実  
20 施例 39 に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70-1.83 (4H,  
m), 1.90-2.10 (3H, m), 2.34-2.51 (5H, m),  
2.86 (2H, brd,  $J=12\text{Hz}$ ), 3.10-3.99 (9H, m),  
5.07 (2H, s), 6.78-7.59 (7H, m)

25 ESI-MS Found:  $m/z$  488.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 47

1 - (2, 4-フルオロベンジル) - 4, 4-ジフルオロ-N - (3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1-イルプロピル) -

D-プロリンアミドの合成

1-ベンジル-4-オキソ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミド1-ベン  
 ジル-4-オキソ-の代わりに実施例44で得られた1-(2, 4-フルオロベ  
 5    ンジル) -4-オキソ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H),  
 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミドを用いる他は実  
 施例43に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-1.78 (6H, m), 2.03 (2H, m), 2.20-2.95 (8H, m), 3.20-3.  
 10    45 (3H, m), 3.50 (1H, d,  $J=12\text{ Hz}$ ), 3.95 (1H, d,  
 $J=12\text{ Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 6.80-7.59 (8H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  506  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例48

15    N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4'-ピペリジン] -1-  
 イルプロピル) -1-(1, 3-チアゾール-5-イルメチル) -D-プロリン  
 アミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに5-チアゾールカルボキシアレヒド (Syn t  
 h e s i s, (11), 998-1001頁、(1987年)に記載の方法によ  
 20    り調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色  
 アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-2.13 (9H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.34-2.55 (5H, m), 2.  
 83-2.95 (2H, m), 3.07-3.44 (4H, m), 3.75 (1  
 25    H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 3.92 (1H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 5.  
 07 (2H, s), 7.06-7.14 (1H, m), 7.17-7.34 (3  
 H, m), 7.46-7.55 (1H, m), 8.48 (2H, d,  $J=7.5$   
 Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  441.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 49

1- (イソチアゾール-4-イルメチル) -N- (3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミ

5 ドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに4-イソチアゾールカルボキシアレド (Synth. Commun., 25 (9), 1383-9頁, (1995年) に記載の方法により調製した。) を用いる他は、実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65-2.12 (9H, m), 2.14-2.30 (1H, m), 2.36-2.56 (5H, m), 2.83-2.97 (2H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.22-3.42 (3H, m), 3.86 (1H, d,  $J=14.2\text{Hz}$ ), 4.06 (1H, d,  $J=14.2$ ), 5.07 (2H, s), 7.08-7.15 (1H, m),  
15 7.18-7.31 (3H, m), 7.45-7.54 (1H, m), 7.74 (1H, s), 8.78 (1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  441.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 50

- 20 1- [(6-メトキシピリジン-2-イル) メチル] -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

- 25 ベンズアルデヒドの代わりに6-メトキシ-2-ピリジンカルボキシアレド (J. Org. Chem., 55巻 (1), 69-73頁, (1990年) に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.58-2.08 (9H, m), 2.16-2.57 (6H, m), 2.75-2.90 (2H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.16-3.41 (3H, m), 3.60 (1

H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 3.86 (1H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 3.94 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.63 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 6.83 (1H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.06-7.13 (1H, m), 7.17-7.30 (3H, m), 7.53 (1H, dd,  $J=7.2, 8.2\text{ Hz}$ ), 7.88-7.98 (1H, m),  
 5 ESI-MS Found:  $m/z$  465.3 [M+H] +

### 実施例 5 1

N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] -1-(ピリミジン-5-イルメチル) -D-プロリンアミドの  
 10 合成

ベンズアルデヒドの代わりに5-ピリミジンカルボキシアルデヒド (Synth. Commun., 24巻 (2), 253-6頁, (1994年) に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を  
 15 淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-2.04 (9H, m), 2.2-2.54 (6H, m), 2.81-2.92 (2H, m), 3.01-3.09 (1H, m), 3.19-3.32 (2H, m), 3.35-3.49 (1H, m), 3.54 (1H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 3.91 (1H, d,  $J=13.5\text{ Hz}$ ), 5.06 (2H, s), 7.02-7.08 (1H, m), 7.17-7.29 (3H, m), 7.41-7.51 (1H, m), 8.71 (2H, s), 9.16 (1H, s),  
 20 ESI-MS Found:  $m/z$  436.3 [M+H] +

### 25 実施例 5 2

1-[(2-メトキシピリジン-3-イル)メチル] -N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2-メトキシ-3-ピリジンカルボキシアルデヒ

ド (J. Org. Chem., 53巻 (7), 1367-71頁、(1988年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.64-2.05 (9H, m), 2.16-2.52 (6H, m), 2.78-2.89 (2H, m), 2.91-3.00 (1H, m), 3.12-3.26 (2H, m), 3.37-3.52 (2H, m), 3.89 (1H, d, J=13.2), 4.01 (3H, s), 5.06 (2H, s), 6.86-6.92 (1H, m), 7.01-7.10 (1H, m), 7.16-7.30 (3H, m), 7.46-7.53 (1H, m), 7.78-7.87 (1H, m), 8.08-8.12 (1H, m)  
ESI-MS Found: m/z 465.3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例53

1-[(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに1, 2-ジヒドロ-2-オキソ-3-ピリジンカルボキシアルデヒド (J. Heterocycl. Chem., 9巻 (1), 165-6頁、(1972年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.65-2.09 (9H, m), 2.14-2.59 (6H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 3.10-3.19 (1H, m), 3.20-3.39 (3H, m), 3.89 (1H, d, J=12.7Hz), 5.05 (2H, s), 6.22-6.30 (1H, m), 7.07-7.42 (7H, m), 8.54-8.64 (1H, m)  
ESI-MS Found: m/z 451.3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例54

1 - (1-フェニルエチル) - N - (3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル) - D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりにアセトフェノンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (3H, d,  $J=6.9$  Hz), 1.55-1.72 (2H, m), 1.74-2.20 (8H, m), 2.23-2.37 (1H, m), 2.41-2.63 (4H, m), 2.80-3.01 (3H, m), 3.32-3.44 (3H, m), 3.57-3.67 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.08-7.39 (9H, m), 7.67-7.87 (1H, m)
- 10  $\text{ESI-MS Found: } m/z \text{ } 448.2 \text{ [M+H]}^+$

実施例55

- 1 - (2-フルオロベンジル) - N - [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] - D-プロリンアミドの合成
- 15

ベンズアルデヒドの代わりに2-フルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.55-2.10 (10H, m), 2.15-2.64 (5H, m), 2.86-3.06 (3H, m), 3.15-3.43 (3H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 3.97 (1H, d,  $J=13.2$  Hz), 5.06 (2H, s), 7.00-7.40 (8H, m), 7.65-7.74 (1H, brs)
- 20  $\text{ESI-MS Found: } m/z \text{ } 452.2 \text{ [M+H]}^+$

25 実施例56

- 1 - (3-フルオロベンジル) - N - [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3 H), 4' -ピペリジン] -1-イルプロピル] - D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに3-フルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.63–2.10 (10H, m), 2.17–2.55 (5H, m), 2.82–2.94 (2H, m), 3.03–3.11 (1H, m), 3.17–3.31 (2H, m), 3.22–3.46 (1H, m), 3.47–3.53 (1H, m), 3.87 (1H, d, J = 13.2Hz), 5.06 (2H, s), 6.90–7.10 (4H, m), 7.17–7.35 (4H, m), 7.50–7.60 (1H, brs)  
ESI-MS Found: m/z 452.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例57

10 1-(4-フルオロベンジル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに4-フルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.60–2.08 (10H, m), 2.15–2.57 (5H, m), 2.80–2.94 (2H, m), 2.99–3.08 (1H, m), 3.13–3.43 (3H, m), 3.49 (1H, d, J = 13.2Hz), 3.83 (1H, d, J = 13.2Hz), 5.07 (2H, s), 6.96–7.10 (3H, m), 7.18–7.32 (5H, m), 7.48–7.58 (1H, brs)  
20 ESI-MS Found: m/z 452.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例58

25 1-[1-(2-フルオロフェニル)エチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2-フルオロアセトフェノンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.38–1.45 (3H, m), 1.55–2.25 (13H, m), 2.28–2.67 (4H, m), 2.



8.3-8.00 (2H, m), 3.24-3.45 (2H, m), 3.90-4.00 and 4.12-4.23 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.98-7.40 (8H, m), 7.67-7.80 (1H, br s)  
ESI-MS Found: m/z 466.3 [M+H]<sup>+</sup>

5

## 実施例 59

1-[(1S\*)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-N-3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-  
D-プロリンアミド及び1-[(1R\*)-1-(4-フルオロフェニル)エチ  
10 ル]-N-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-  
1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに4-フルオロアセトフェノンを用いる他は実施例  
1に準じて反応を行い、得られた粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー〔ク  
ロロホルム/メタノール=9/1〕にて分離精製し、高極性画分より便宜上S\*  
15 体を、低極性画分より便宜上R\*体を得た。ここでS\*体及びR\*体は、その立  
体構造が特定されていないために、暫定的につけたものである。

1-[(1S\*)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-N-3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-  
D-プロリンアミド  
20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33 (3H, d, J=6.  
9Hz), 1.52-2.20 (12H, m), 2.21-2.33 (1H, m),  
2.36-2.65 (3H, m), 2.79-3.02 (2H, m), 3.  
20-3.47 (3H, m), 3.56-3.67 (1H, m), 5.08 (2  
H, s), 6.98-7.40 (8H, m), 7.58-7.70 (1H, br  
25 s)

ESI-MS Found: m/z 466.2 [M+H]<sup>+</sup>

1-[(1R\*)-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-N-3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-  
D-プロリンアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.56–2.14 (11H, m), 2.35–2.54 (3H, m), 2.55–2.66 (1H, m), 2.78–2.96 (2H, m), 3.02–3.17 (2H, m), 3.21–3.38 (2H, m), 3.59–3.78 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.95–7.06 (2H, m), 7.09–7.20 (6H, m), 7.45–7.55 (1H, brs)  
 ESI-MS Found:  $m/z$  466.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例60

10 1-[(1S\*)-1-(2-メチルフェニル)エチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド及び1-[(1R\*)-1-(2-メチルフェニル)エチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

15 ベンズアルデヒドの代わりに2-メチルアセトフェノンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、得られた粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール=9/1]にて分離精製し、高極性画分より便宜上S\*体を、低極性画分より便宜上R\*体を得た。ここでS\*体及びR\*体は、その立体構造が特定されていないために暫定的につけたものである。

20 1-[(1S\*)-1-(2-メチルフェニル)エチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.55–2.33 (11H, m), 2.34–2.60 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.85–3.00 (3H, m), 3.25–3.44 (3H, m), 3.90 (1H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 7.07–7.21 (7H, m), 7.43 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.60–7.68 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  462.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

1-[(1R\*)-1-(2-メチルフェニル)エチル]-N-[3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-  
D-プロリンアミド

- 5 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.38 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.57-2.22 (11H, m), 2.36 (3H, s), 2.42-2.62 (3H, m), 2.64-2.76 (1H, m), 2.85-3.20 (4H, m), 3.22-3.37 (2H, m), 4.03 (1H, q, J=6.9 Hz), 5.07 (2H, s), 7.05-7.38 (8H, m), 7.52-7.65 (1H, m)
- 10 ESI-MS Found: m/z 462.3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例61

- 15 N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1-(1-ピリジン-4-イルエチル)-D-プロリンアミド  
の合成

ベンズアルデヒドの代わりに4-アセチルピリジンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- 20 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.38-1.52 (3H, m), 1.60-2.32 (10H, m), 2.38-2.56 (4H, m), 2.57-2.68 (1H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 3.02-3.21 (2H, m), 3.22-3.40 (2H, m), 3.72-3.83 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.09-7.33 (5H, m), 7.42-7.50 (1H, m), 8.50-8.60 (3H, m)
- 25 ESI-MS Found: m/z 449.3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例62

N-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-1-[(1S\*)-1-ピラジン-2-イルエチル]-D-プロリンアミド及びN-(3-ピペリジン-1-イ

ルプロピル) - 1 - [ (1R\*) - 1 - ピラジン - 2 - イルエチル] - D - プロ  
リンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに 2 - アセチルピラジンを用いる他は実施例 1 に準  
じて反応を行い、得られた粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー [クロロホ  
5 ルム/メタノール = 9/1] にて分離精製し、高極性画分より便宜上 S\* 体を、  
低極性画分より便宜上 R\* 体を得た。ここで S\* 体及び R\* 体は、その立体構造  
が特定されていないために暫定的につけたものである。

N - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロピル) - 1 - [ (1S\*) - 1 - ピラジン  
- 2 - イルエチル] - D - プロリンアミド

10 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43 - 1.55 (3H, m), 1.62 - 2.20 (11H, m), 2.37 - 2.58 (3H, m), 2.  
64 - 2.75 (1H, m), 2.82 - 3.00 (3H, m), 3.15 - 3.  
40 (2H, m), 3.53 - 3.62 (1H, m), 3.97 - 4.10 (1  
H, m), 5.07 (2H, s), 7.10 - 7.33 (4H, m), 7.88  
15 - 7.98 (1H, brs), 8.42 - 8.60 (3H, m)  
ESI-MS Found: m/z 450.3 [M+H]<sup>+</sup>

N - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロピル) - 1 - [ (1R\*) - 1 - ピラジ  
ン - 2 - イルエチル] - D - プロリンアミド

20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40 - 1.53 (3H, m), 1.63 - 2.63 (14H, m), 2.83 - 3.02 (4H, m), 3.  
31 - 3.43 (2H, m), 3.46 - 3.61 (1H, m), 3.87 - 4.  
07 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.10 - 7.44 (4H, m),  
7.82 - 7.96 (1H, brs), 8.44 - 8.62 (3H, m)  
25 ESI-MS Found: m/z 450.2 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 63

N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 -  
イルプロピル) - 1 - [1 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) エチル] - D -

プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2-アセチルチアゾールを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42-2.68 (14H, m), 1.47-1.61 (3H, m), 2.71-3.13 (4H, m), 3.27-3.42 (2H, m), 3.52-3.66 (1H, m), 4.18-4.33 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.10-7.36 (4H, m), 7.59-7.77 (3H, m)

ESI-MS Found: m/z 455.2 [M+H]<sup>+</sup>

10

## 実施例64

1-[(5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

## 15 1) 5-メチルイソオキサゾール-4-メタノール

5-メチルイソオキサゾール-4-カルボン酸1.00gをジアゾメタンのエーテル溶液10mlに溶解し、室温で15分間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン20mlに溶解し、0℃に冷却後、水素化リチウムアルミニウム1.30gを加え、0℃にて10分間攪拌した。反応液  
20 に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、5-メチルイソオキサゾール-4-メタノール1.00gを粗生成物として得た。

## 2) 5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキシアルデヒド

1)で得られた5-メチルイソオキサゾール-4-メタノール199mg及び  
25 二酸化マンガン4.6gの酢酸エチル10ml懸濁液を、室温にて12時間攪拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1]にて分離精製し、表題化合物183mgを油状物質として得た。

## 3) 1-[(5-メチルイソオキサゾール-4-イル)メチル]-N-[3-ス

ピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミド

ベンズアルデヒドの代わりに2) で得られた5-メチルイソオキサゾール-4-カルボキシアレヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.14-2.58 (15H, m), 2.41 (3H, s), 2.84-2.98 (2H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 3.17-3.30 (1H, m), 3.33-3.49 (2H, m), 3.53-3.65 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.07-7.15 (1H, m), 7.18-7.38 (3H, m), 7.43-7.52 (1H, brs), 8.17 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 439.3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例65

15 1-(2-フリルメチル)-N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりにフルフラールを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.64-1.94 (6H, m), 1.96-2.28 (4H, m), 2.33-2.60 (5H, m), 2.83-2.97 (2H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.17-3.40 (3H, m), 3.63 (1H, d, J=14.1Hz), 3.76 (1H, d, J=14.1Hz), 5.07 (2H, s), 6.19 (1H, d, J=3.3Hz), 6.30 (1H, dd, J=1.8, 3.3Hz), 7.08-7.21 (4H, m), 7.37 (1H, s), 7.59-7.69 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 424.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例66

N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-

イルプロピル) - 1 - (1H-ピロール-2-イルメチル) - D-プロリンアミ  
ドの合成

ベンズアルデヒドの代わりにピロール-2-カルボキシアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- 5 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.61-2.53 (15H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 3.06-3.19 (2H, m), 3.20-3.43 (2H, m), 3.47 (1H, d, J=13.5Hz), 3.66 (1H, d, J=13.5Hz), 5.07 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.06-7.14 (1H, m), 7.17-7.45 (5H, m), 7.52-7.65 (1H, m)
- 10 ESI-MS Found: m/z 424.3 [M+H]

実施例67

- 1 - (3-フリルメチル) - N - [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1-イルプロピル] - D-プロリンアミドの合成
- 15

ベンズアルデヒドの代わりに3-フルアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.61-2.53 (15H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 3.06-3.19 (2H, m), 3.20-3.43 (2H, m), 3.47 (1H, d, J=13.5Hz), 3.66 (1H, d, J=13.5Hz), 5.07 (2H, s), 6.36 (1H, s), 7.06-7.14 (1H, m), 7.17-7.45 (5H, m), 7.52-7.65 (1H, m)
- 20 ESI-MS Found: m/z 424.3 [M+H] +

25

実施例68

N - (3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1-イルプロピル) - 1 - (1H-ピラゾール-3-イルメチル) - D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりにピラゾール-3-カルボキシアレドを用いる  
他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.96 (7H, m), 2.10-2.30 (3H, m), 2.42-2.74 (5H, m), 2.  
5 97-3.12 (2H, m), 3.13-3.30 (3H, m), 3.33-3.  
47 (1H, m), 3.73 (1H, d, J=13.5Hz), 3.84 (1H,  
d, J=13.5Hz), 5.07 (2H, s), 6.19 (1H, d, J=2.  
1Hz), 7.10-7.32 (4H, m), 7.51 (1H, s), 7.52  
(1H, d, J=2.1Hz), 7.83-7.93 (1H, m)  
10 ESI-MS Found: m/z 424.3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例69

1-[(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)メチル]-N-  
(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル  
15 プロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに1-メチル-2-ホルミルベンズイミダゾールを  
用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして  
得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-2.08 (7H,  
20 m), 2.17-2.50 (7H, m), 2.57-2.71 (1H, m), 2.  
74-2.90 (2H, m), 3.11-3.38 (4H, m), 3.83 (3  
H, s), 3.95 (1H, d, J=14.1Hz), 4.11 (1H, d, J  
=14.1Hz), 5.05 (2H, s), 7.02-7.10 (1H, m),  
7.15-7.40 (6H, m), 7.70-7.85 (2H, m)  
25 ESI-MS Found: m/z 488.3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例70

1-[(2,4-ジメトキシピロミジン-5-イル)メチル]-N-[3-スピ  
ロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピ



ル] -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2, 4-ジメトキシ-5-ピリミジンカルボキシアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60-2.14 (10H, m), 2.15-2.56 (6H, m), 2.82-3.00 (3H, m), 3.10-3.29 (2H, m), 3.34 (1H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 3.80 (1H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 3.99 (3H, s), 4.05 (3H, s), 5.06 (2H, s), 7.05-7.14 (1H, m), 7.17-7.33 (3H, m), 7.68-7.77 (1H, m), 8.11 (1H, s)
- 10  $\text{ESI-MS Found: } m/z \text{ } 496.3 \text{ [M+H]}^+$

実施例71

- N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1-(1, 2, 3-チアジアゾール-4-イルメチル)-D-
- 15 プロリンアミドの合成

- ベンズアルデヒドの代わりに1, 2, 3-チアジアゾール-4-カルボキシアルデヒド(J. Heterocycl. Chem., 7巻(2), 415-18頁、(1970年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準
- 20 じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

- $^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.69-2.12 (8H, m), 2.16-2.33 (1H, m), 2.37-2.65 (6H, m), 2.84-2.97 (2H, m), 3.10-3.40 (4H, m), 4.19 (1H, d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 4.32 (1H, d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 7.10-7.32 (4H, m), 7.67-7.78 (1H, m), 8.41 (1H, s)
- 25  $\text{ESI-MS Found: } m/z \text{ } 442.4 \text{ [M+H]}^+$

実施例72

N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -1-(1, 3-チアゾール-4-イルメチル) -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに4-チアゾールカルボキシアルデヒド (US 3 2 7 4 2 0 7号に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-2.12 (8H, m), 2.13-2.32 (1H, m), 2.35-2.66 (6H, m), 2.81-2.96 (2H, m), 3.05-3.16 (1H, m), 3.18-3.38 (3H, m), 3.81 (1H, d, J=13.5Hz), 3.97 (1H, d, J=13.5Hz), 5.07 (2H, s), 7.08-7.33 (5H, m), 7.80-7.92 (1H, m), 8.81 (1H, d, J=2.1Hz)

ESI-MS Found: m/z 441.2 [M+H]<sup>+</sup>

15

実施例73

1-[2-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)エチル]-N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミドの合成

20 ベンズアルデヒドの代わりに2-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル) -エタノン (J. Am. Chem. Soc., 102巻 (14), 4845-6頁, (1980年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70-2.68 (10H, m), 2.90-3.70 (10H, m), 3.96-5.30 (4H, m), 5.10 (2H, s), 7.19-7.48 (6H, m), 7.51-7.67 (2H, m), 8.28-8.76 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 484.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 7 4

N- (3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-  
 イルプロピル) -1- (2H-テトラゾール-5-イルメチル) -D-プロリン  
 アミドの合成

- 5    ベンズアルデヒドの代わりに1H-テトラゾール-5-カルボキシアルデヒド  
 (Chem. Pharm. Bull., 30巻(11)、4199-204頁、  
 (1982年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて  
 反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.97-2.17 (8H,  
 10 m), 2.20-2.52 (3H, m), 3.10-3.50 (7H, m), 3.  
 53-3.72 (3H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 4.47-4.  
 60 (2H, m), 5.20 (2H, s), 7.19-7.38 (4H, m)  
 ESI-MS Found: m/z 426.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 15 実施例 7 5

1- [(3-フルオロピリジン-4-イル) メチル] -N- [3-スピロ [イソ  
 ベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-ブ  
 ロリンアミドの合成

- 20    ベンズアルデヒドの代わりに3-フルオロ-4-ピリジンカルボキシアルデヒ  
 ド (Tetrahedron, 39巻(12)、2009-21頁、(1983  
 年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、  
 表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.92-2.42 (11H,  
 m), 2.58-2.72 (1H, m), 3.12-3.23 (2H, m), 3.  
 25 30-3.80 (6H, m), 4.41 (1H, t, J=7.8Hz), 4.6  
 6 (1H, d, J=13.5Hz), 4.75 (1H, d, J=13.5Hz),  
 5.10 (2H, s), 7.20-7.38 (4H, m), 7.90-7.98  
 (1H, m), 8.62-8.75 (2H, m), 8.86 (1H, d, J=2.  
 0Hz)

ESI-MS Found:  $m/z$  453.3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例76

N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1-(3H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イルメチル)-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシアルデヒド (Heterocycles, 15巻(1), 301-4頁, (1981年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.90-2.13 (8H, m), 2.20-2.57 (3H, m), 3.16-3.48 (7H, m), 3.51-3.76 (3H, m), 4.18-4.29 (1H, m), 4.43 (1H, d, J=14.2Hz), 4.52 (1H, d, J=14.2Hz), 5.10 (2H, s), 7.18-7.39 (4H, m), 8.54 (1H, s)

ESI-MS Found:  $m/z$  425.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例77

1-[(2-フルオロピロジン-3-イル)メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2-フルオロ-3-ピリジンカルボキシアルデヒド (J. Heterocycl. Chem., 9巻(1), 165-6頁, (1972年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50-2.02 (9H, m), 2.10-2.50 (6H, m), 2.78-3.02 (3H, m), 3.11-3.41 (3H, m), 3.51 (1H, d, J=12.9Hz), 3.91 (1H, d, J=12.9Hz), 5.05 (2H, s), 7.04-7.

3.0 (4H, m), 7.52-7.75 (2H, m), 8.00-8.18 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 453.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 5 実施例 78

1-[(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル]-N-[3-ス  
ピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピ  
ル]-D-プロリンアミドの合成

- 10 ベンズアルデヒドの代わりに1-メチル-1H-テトラゾール-5-カルボキ  
シアルデヒド(Justus Liebigs Ann. Chem., 758  
巻、29-42頁、(1972年)に記載の方法により調製した。)を用いる他  
は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- 1H-NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.20-2.30 (10H,  
m), 2.42-2.70 (5H, m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.  
15 1.2-3.48 (4H, m), 3.98 (1H, d, J=14.6Hz), 4.  
1.2 (3H, s), 4.16 (1H, d, J=14.6Hz), 5.07 (2H,  
s), 7.10-7.40 (4H, m), 7.69-7.80 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 440.3 [M+H]<sup>+</sup>

## 20 実施例 79

N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-  
イルプロピル)-1-(ピリジン-4-イルメチル)-D-プロリンアミドの合  
成

- 25 ベンズアルデヒドの代わりに4-ピリジンカルボキシアルデヒドを用いる他は、  
実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.71-2.10 (9H,  
m), 2.20-2.55 (6H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 3.  
06-3.14 (1H, m), 3.21-3.46 (3H, m), 3.52 (1  
H, d, J=13.8Hz), 3.91 (1H, d, J=13.8Hz), 5.

0.7 (2H, s), 7.03-7.14 (1H, m), 7.19-7.35 (5H, m), 7.40-7.57 (1H, m), 8.58 (2H, dd, J=1.6, 4.4 Hz)

ESI-MS Found: m/z 435.2 [M+H] +

5

#### 実施例 80

1-[(4-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

- 10    ベンズアルデヒドの代わりに5-メチルイミダゾール-4-カルボキシアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.55-1.70 (9H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.01 (3H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.52-2.70 (4H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 2.93-3.07 (4H, m), 3.37 (1H, d, J=13.4 Hz), 3.46 (1H, d, J=13.4 Hz), 4.50-4.72 (2H, m), 4.85 (2H, s), 6.96-7.01 (1H, m), 7.05-7.11 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.69 (1H, s)

- 20    ESI-MS Found: m/z 438.3 [M+H] +

#### 実施例 81

N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1-(ピリジン-2-イルメチル)-D-プロリンアミドの合

- 25    成

ベンズアルデヒドの代わりに2-ピリジンカルボキシアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.73-1.88 (7H, m), 1.89-2.12 (2H, m), 2.19-2.31 (1H, m), 2.

3.9-2.53 (5H, m), 2.83-2.89 (2H, m), 3.03-3.11 (1H, m), 3.22-3.39 (3H, m), 3.70 (1H, d, J=13.4 Hz), 3.97 (1H, d, J=13.4 Hz), 5.06 (2H, s), 7.10-7.27 (6H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 8.12 (1H, brs), 8.60 (1H, d, J=4.8 Hz)  
ESI-MS Found: m/z 435.1 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 82

1- (2, 6-ジクロロベンジル) -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1  
10 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2, 6-ジクロロベンズアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.61-1.88 (13H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.37-2.49 (3H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 2.96-3.05 (2H, m), 3.22-3.34 (1H, m), 3.37 (1H, dd, J=3.9, 10.4 Hz), 4.00 (1H, d, J=12.3 Hz), 4.06 (1H, d, J=12.3 Hz), 5.07 (2H, s), 7.09-7.37 (2H, m), 7.62 (1H, brs)  
20 )

ESI-MS Found: m/z 504.1 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 83

25 1- [4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンジル] -N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに4-フルオロ-2- (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモ

ルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65–2.00 (10H, m), 2.20–2.32 (1H, m), 2.34–2.48 (4H, m), 2.76–2.90 (2H, m), 3.03–3.33 (4H, m), 3.81 (1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 3.92 (1H, d,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 7.08–7.14 (1H, m), 7.19–7.40 (6H, m), 7.59–7.69 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  520.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 10 実施例 84

1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.64–1.85 (7H, m), 1.86–2.10 (3H, m), 2.19–2.32 (1H, m), 2.38–2.49 (4H, m), 2.82–2.92 (2H, m), 3.02–3.27 (3H, m), 3.28–3.40 (1H, m), 3.70 (1H, d,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 3.84 (1H, d,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 5.08 (2H, s), 6.95–7.01 (1H, m), 7.08–7.20 (2H, m), 7.21–7.36 (4H, m), 7.55 (1H, brs)

ESI-MS Found:  $m/z$  486.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

#### 実施例 85

1-[(1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成



1) 1, 4-ジメチル-5-イミダゾールカルボキシアリド

4-メチル-5-イミダゾールカルボキシアリド 1.00 g のジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) に室温にて炭酸カリウム 2.2 g、ヨウ化メチル 1.0 ml を順次加え、1 時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルム  
5 で抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して表題化合物の粗生成物 1.00 g を得た。

2) 1-[(1, 4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド

10 ベンズアルデヒドの代わりに 1) で得られた 1, 4-ジメチル-5-イミダゾールカルボキシアリドの粗生成物を用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75-2.05 (7H, m), 2.19 (3H, m), 2.20-2.50 (5H, m), 2.88 (2  
15 H, br s), 3.10-3.30 (8H, m), 3.51 (3H, m), 3.65 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 3.92 (1H, d,  $J=15\text{ Hz}$ ), 5.06 (2H, s), 7.10-7.90 (5H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  452.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 20 実施例 86

1-[(2, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-イル)メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに 2, 4-ジメチル-5-チアゾールカルボキシア  
25 リド (EP 125094 号に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.75-2.05 (11H, m), 2.20 (2H, m), 2.39 (3H, m), 2.40-2.50 (3H, m), 2.64 (3H, m), 2.86 (2H, br d,  $J=10\text{ Hz}$ )

z), 3.10-3.43 (4H, m), 3.69 (1H, d, J=15 Hz),  
3.87 (1H, d, J=15 Hz), 5.07 (2H, s), 7.10-7.  
55 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 469.1 [M+H] +

5

#### 実施例 87

N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-  
イルプロピル) -1-(1, 3-チアゾール-2-イルメチル) -D-プロリン  
アミドの合成

- 10    ベンズアルデヒドの代わりに2-チアゾールカルボキシアレドを用いる他  
は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.75-2.05 (9H, m),  
2.20-2.60 (7H, m), 2.87 (2H, brd, J=10 Hz),  
3.20-3.40 (4H, m), 4.00 (1H, d, J=15 Hz),  
15 4.18 (1H, d, J=15 Hz), 5.07 (2H, s), 7.10-7.  
75 (6H, m)

ESI-MS Found: m/z 441.2 [M+H] +

#### 実施例 88

- 20    1-[-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エチル] -N-  
[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル  
プロピル) -D-プロリンアミドの合成

- 25    ベンズアルデヒドの代わりに1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)  
-エタノン (Synth. Commun., 20巻、321-31頁、(1  
990年) に記載の方法により調製した。) を用いる他は実施例1に準じて反応  
を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48-1.51 (3H, m),  
1.66-2.16 (8H, m), 2.35-2.51 (4H, m), 2.  
65-3.51 (9H, m), 3.65-3.67 (3H, m), 3.94-4.

0.5 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.05-7.75 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 452.3 [M+H] +

## 5 実施例 89

1-[(3S\*)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド及び1-[(3R\*)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

15 ベンズアルデヒドの代わりに3-クマラノンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、得られたジアステレオ混合物をCHIRALPAK-AD(ダイソー社製)を用いて高速液体クロマトグラフィー[イソプロパノール/ヘキサン=1/10、流速15ml/min]で分離精製し、高極性画分より便宜上表題化合物の3S\*体を、低極性画分より便宜上表題化合物の3R\*体を無色アモルファスとして得た。ここでS\*及びR\*は、その立体構造が特定されていないために暫定的につけたものである。

20 1-[(3S\*)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド

1H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-2.02(9H, m), 2.02-2.18(1H, m), 2.38-2.55(4H, m), 2.80-2.90(2H, m), 3.07(1H, t, J=6.8, 13.6Hz), 3.25-3.40(2H, m), 3.52-3.56(1H, m), 4.40-4.50(3H, m), 5.07(3H, s), 6.80-6.95(2H, m), 7.05-7.35(6H, m), 7.58(1H, brs)

ESI-MS Found: m/z 462.4 [M+H] +

1-[(3R\*)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]-N-[

3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミド

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-2.10 (9H, m), 2.10-2.21 (1H, m), 2.35-2.50 (3H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 2.85-3.00 (3H, m), 3.15-3.42 (3H, m), 4.35-4.60 (3H, m), 5.07 (3H, s), 6.80-6.95 (2H, m), 7.05-7.38 (6H, m), 7.48 (1H, brs)

ESI-MS Found: m/z 462.4 [M+H]<sup>+</sup>

10

#### 実施例90

1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミドの合成

15    ベンズアルデヒドの代わりに2-インダノンを用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.85 (5H, m), 1.90-2.23 (5H, m), 2.35-2.55 (5H, m), 2.80-2.95 (4H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.50 (5H, m), 5.06 (2H, s), 7.10-7.35 (8H, m), 7.60 (1H, brs)

20

ESI-MS Found: m/z 460.4 [M+1]<sup>+</sup>

#### 実施例91

25    1-[(4-メチル-1,3-オキサゾール-5-イル)メチル]-N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -D-プロリンアミドの合成

1) 4-メチル-5-オキサゾールカルボキシアミド

4-メチル-5-オキサゾールカルボン酸 6.00g, N, O-ジメチルヒド

ロキシアミン塩酸塩 6.90 g、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 15.00 g をピリジン 60 ml に溶解し室温にて一晩攪拌した。反応溶媒を減圧除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して表題化合物 6.90 g を得た。

5 2) 4-メチル-5-オキサゾールカルボキシアルデヒド

1) で得られた 4-メチル-5-オキサゾールカルボキシアミドをテトラヒドロフラン 60 ml に溶解し、-78℃まで冷却後、水素化リチウムアルミニウム 1.5 g を加えた。反応液を室温まで昇温後、炭酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させた。生成物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を硫酸ナトリウム  
10 で乾燥後、溶媒を減圧除去して表題化合物 4.20 g を得た。

3) 1-[(4-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル)メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド

ベンズアルデヒドの代わりに 2) で得られた 4-メチル-5-オキサゾールカル  
15 ボキシアルデヒドを用いる他は実施例 1 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-2.15 (6H, m), 2.18-2.45 (7H, m), 2.55-2.72 (1H, m), 3.14-3.80 (9H, m), 4.24-4.36 (1H, m), 4.58 (1  
20 H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 4.67 (1H, d,  $J=14.9\text{ Hz}$ ), 5.10 (2H, s), 7.21-7.38 (4H, m), 8.33 (1H, s), 8.67-8.75 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  439.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 実施例 92

(4S)-1-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-N-1-[(4-メチル-1, 3-オキサゾール-5-イル)メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに4-フルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例31に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-2.57 (13H, m), 2.85-2.97 (2H, m), 3.16-3.44 (3H, m), 3.47-3.90 (3H, m), 4.34-4.44 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.97-7.58 (9H, m)  
ESI-MS Found: m/z 468.1 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例93

10 (4S)-1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシ-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

15 ベンズアルデヒドの代わりに2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例31に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.82 (4H, m), 1.93-2.09 (3H, m), 2.26-2.45 (5H, m), 2.58 (1H, dd, J=4.7, 10.4Hz), 2.80-2.88 (3H, m), 3.07-3.18 (1H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.55 (1H, t, J=8.2Hz), 3.81 (1H, d, J=13.0Hz), 3.92 (1H, d, J=13.0Hz), 4.38-4.41 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.99 (1H, dt, J=2.4, 8.0, 8.2Hz), 7.07-7.38 (6H, m), 7.52 (1H, m), 7.55 (1H, brs)  
25 ESI-MS Found: m/z 504.1 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例94

1-[2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりにインダノンを用いる他は実施例 19 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.13-1.26 (3H, m), 1.61-2.36 (12H, m), 2.55-2.68 (2H, m), 2.76-3.08 (6H, m), 3.23-3.71 (4H, m), 4.31-4.40 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.13-7.41 (8H, m), 7.60-7.80 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 474.3 [M+H]<sup>+</sup>

10

## 実施例 95

1-(1-メチル-1-フェネチル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

## 15 1) N-ベンゾイル-D-プロリノール

安息香酸 18.10 g、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 28.40 g 及びヒドロキシベンズトリアゾール 22.70 g をジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。反応液に D-プロリノール 15.00 g のジメチルホルムアミド 10 ml 溶液を加え、更に室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を 1N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=100/1] にて分離精製し、表題化合物 9.81 g を無色油状物質として得た。

## 25 2) (2R)-[1-(1-メチル-1-フェニルエチル)ピロリジン-2-イル]メタノール

四塩化ジルコニウム 4.60 g を減圧下 (2 mmHg)、100℃にて 2 時間乾燥した。窒素雰囲気下、-10℃へ冷却した後、テトラヒドロフラン 20 ml をゆっくり加え、1) で得られた N-ベンゾイル-D-プロリノール 2.00 g

を加え、同温度で1時間攪拌した。この溶液に3.0M-メチルマグネシウムブロミド/ジエチルエーテル溶液22.8mlをゆっくり加え、同温度で4時間攪拌後、室温まで昇温し、12時間攪拌した。反応液を氷冷した2N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム/メタノール=50/1〕にて分離精製し、表題化合物399mgを黄色油状物質として得た。

3) (2R)-1-[1-フェニル-1-メチルエチル]ピロリジン-2-カルボン酸

10 2) で得られた(2R)-[1-(1-メチル-1-フェニルエチル)ピロリジン-2-イル]メタノール60mgのジメチルスルホキシド2ml溶液にトリエチルアミン0.19ml、サルファトリオキシド-ピリジン複合体130mgのジメチルスルホキシド1ml溶液を順次加え、室温にて30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をtert-ブタノール1.9ml、水0.5ml混合液に溶解させ、この混合溶液にリン酸二水素ナトリウム33mg、2-メチル-2-ブテン86mg、亜塩素酸ナトリウム89mgを順次加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔クロロホルム/メタノール=10/1〕にて分離精製し、表題化合物23mgを淡黄色アモルファスとして得た。

25 4) 1-(1-メチル-1-フェネチル)-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミド

3) で得られた(2R)-1-[1-フェニル-1-メチルエチル]ピロリジン-2-カルボン酸20mg、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩35mg及びヒドロキシベンズトリアゾール28mgをジメチルホルムアミド3mlに溶解し、室温で30分間攪拌した。反応溶液に



実施例1で用いた3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミン30mgのジメチルホルムアミド0.5ml溶液を加え、更に室温で2時間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール=15/1]で分離精製し、表題化合物4.5mgを淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39(3H, s), 1.46(3H, s), 1.53-2.15(10H, m), 2.35-2.62(4H, m), 2.68-2.78(1H, m), 2.38-3.00(2H, m), 3.30-3.35(3H, m), 3.60-3.66(1H, m), 5.08(2H, s), 7.10-7.50(9H, m), 7.68-7.79(1H, m)

ESI-MS Found: m/z 462.3 [M+H]<sup>+</sup>

15

#### 実施例96

(4S, 5R)-3-ベンジル-5-メチル-2-オキソ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

20 1) tert-ブチル-(2R)-ヒドロキシ-1-[[[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]アミノ]カルボニル]プロピルカルバメート

N-tert-ブトキシカルボニル-D-アロスレオニン(J. Org. Chem., 61巻(8), 2582-3頁, (1996年)に記載の方法で調製した。)53.2mg、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩170mg及びヒドロキシベンズトリアゾール55mgをクロロホルム10mlに溶解し、室温で4時間攪拌した。反応液に実施例1で得られた3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミン59.7mgのクロロホルム溶液を加え、更に室温で3

時間攪拌した。次いで反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

[クロロホルム/メタノール=4/1]で分離精製し、表題化合物54.2mg  
5 を淡黄色油状物質として得た。

2) (4S, 5R) - 3 - ベンジル - 5 - メチル - 2 - オキソ - N - (3 - スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル) - 1, 3 - オキサゾリジン - 4 - カルボキサミド

1) で得られた tert - ブチル - (2R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - [[ [3 -  
10 スピロ [イソベンゾフラン - 1 (3H), 4' - ピペリジン] - 1 - イルプロピル] アミノ] カルボニル] プロピルカルバメートのメタノール2ml溶液に塩酸メタノール溶液10mlを加え、60℃にて30分攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、ジメチルホルムアミド/テトラヒドロフラン(1/1)2ml溶液に溶解させ、この混合溶液にベンズアルデヒド12.8mg、トリアセト  
15 キシ水素化ホウ素ナトリウム10mgを順次加え室温にて30分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、得られた残渣をクロロホルム2mlに溶解させ、得られた溶液にカルボキシジイミダゾール20mgを加え室温で30分攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸  
20 ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー溶媒[クロロホルム/メタノール=10/1]を用いて精製し、表題化合物11.0mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) d: 1.41 (3H, d, J=6.23Hz), 1.62-2.0  
25 1 (6H, m), 2.31-2.58 (4H, m), 2.80-2.93 (2H, m), 3.19-3.32 (1H, m), 3.40-3.51 (1H, m), 3.54 (1H, d, J=6.38Hz), 4.12 (1H, d, J=14.7Hz), 4.44-4.55 (1H, m), 4.88 (1H, d, J=14.5Hz), 5.06 (2H, s), 7.18-7.40 (9H, m), 7.93-7.

9.9 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  464.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 97

5 N-[(1SR, 3RS)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチル]-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド及びN-[(1SR, 3SR)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチル]-1, 1'-  
ビフェニル-2-カルボキサミドの合成

- 10 2-フェニル安息香酸 15mg、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 28mg をジメチルホルムアミド 2ml に溶解させ室温で 30 分間攪拌した。反応溶液に実施例 20 で得られた 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチルアミン 20mg のジメチルホルムアミド 1ml 溶液を加え、更に室温で 1 時間攪拌した。
- 15 た。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー〔クロロホルム/メタノール=15/1〕で分離精製し、低極性画分より便宜上 (1RS, 3SR) 体を 5.8mg、高極性画分より便宜上 (1RS, 3SR) 体を 7.6mg 得た。ここで
- 20 (1RS, 3SR) 及び (1RS, 3SR) は、その立体構造が特定されていないために、暫定的につけたものである。

N-[(1SR, 3RS)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチル]-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.90-2.15 (10H, m), 2.17-2.39 (2H, m), 2.50-2.64 (1H, m), 2.70-2.90 (2H, m), 4.22-4.34 (1H, m); 5.05 (2H, s), 5.38-5.50 (1H, brs), 7.04-7.11 (1H, m), 7.17-7.52 (11H, m), 7.67-7.73 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  453.3 [M+H]<sup>+</sup>

N-[(1SR, 3SR)-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),  
4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチル]-1, 1'-ビフェニル-2-

5 カルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.95-1.72 (7H, m),  
1.87-2.05 (3H, m), 2.21-2.43 (3H, m), 2.  
70-2.90 (2H, m), 4.22-4.34 (1H, m), 5.04-5.  
15 (3H, m), 7.10-7.52 (12H, m), 7.73-7.79 (  
10 1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  453.3 [M+H]<sup>+</sup>

実施例 98

2-フェノキシ-N-[(1SR, 3RS)-3-[イソベンゾフラン-1(3  
15 H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチル]ベンズアミド及び2-  
フェノキシ-N-[(1SR, 3SR)-3-[イソベンゾフラン-1(3H),  
4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチル]ベンズアミドの合成

2-フェニル安息香酸の代わりに2-フェノキシ安息香酸を用いる他は実施例  
97に準じて反応を行い、得られた粗生成物を分取用薄層クロマトグラフィー  
20 [クロロホルム/メタノール=15/1]で分離精製し、それぞれのジアステレ  
オマーを無色アモルファスとして得た。高極性画分より便宜上(1RS, 3S  
R)体を、低極性画分より便宜上(1RS, 3SR)を得た。ここで(1RS,  
3SR)及び(1RS, 3SR)は、その立体構造が特定されていないために、  
暫定的につけたものである。

25 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.23-1.82 (5H, m),  
1.86-2.15 (4H, m), 2.28-2.47 (3H, m), 2.  
63-2.76 (1H, m), 2.84-2.98 (2H, m), 4.40-4.  
50 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.84-6.88 (1H, m),  
6.98-7.06 (2H, m), 7.07-7.30 (6H, m), 7.34

- 7. 42 (3H, m), 7. 67-7. 76 (1H, m), 8. 17-8. 25 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 469. 3 [M+H] +

5 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 39-1. 88 (5H, m), 1. 88-2. 10 (4H, m), 2. 14-2. 27 (1H, m), 2. 31-2. 45 (2H, m), 2. 70-2. 82 (1H, m), 2. 82-2. 98 (2H, m), 4. 42-4. 56 (1H, m), 5. 07 (2H, s), 6. 89 (1H, dd, J=1. 1, 8. 2Hz), 6. 99-7. 05 (2H, m), 7. 11-7. 30 (6H, m), 7. 35-7. 44 (3H, m), 7. 58-7. 66 (1H, m), 8. 23 (1H, dd, J=1. 8, 7. 9Hz)

ESI-MS Found: m/z 469. 3 [M+H] +

## 15 実施例99

2-フェニル-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) ニコチンアミドの合成

2-フェニル安息香酸の代わりに2-フェニル-3-ピリジンカルボン酸 (J. Med. Chem., 14巻 (7), 575-9頁, (1971年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は、実施例97に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1. 50-1. 70 (6H, m), 2. 20-2. 35 (4H, m), 2. 57-2. 67 (2H, m), 3. 32-3. 40 (2H, m), 5. 02 (2H, m), 6. 79-6. 86 (1H, m), 7. 15-7. 58 (8H, m), 7. 75-7. 81 (1H, m), 7. 94-7. 97 (1H, m), 8. 78-8. 80 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 428. 2 [M+H] +

## 実施例100

4-フェニル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)ニコチンアミドの合成

2-フェニル安息香酸の代わりに4-フェニル-3-ピリジンカルボン酸 (US 5446057号に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例97に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.54-1.73 (6H, m), 2.25-2.40 (4H, m), 2.65-2.75 (2H, m), 3.39 (2H, q, J=6.0Hz), 5.03 (2H, s), 6.80-6.88 (1H, m), 7.12-7.60 (10H, m), 8.73 (1H, d, J=5.4Hz), 8.84 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 428.2 [M+H]<sup>+</sup>

実施例101

1-ベンシル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1H-イミダゾール-2-カルボキシアミドの合成

2-フェニル安息香酸の代わりに1-(フェニルメチル)-1H-イミダゾール-2-カルボン酸 (J. Med. Chem., 33巻(2), 781-9頁、(1990年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例97に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.92-2.02 (2H, m), 2.18-2.21 (2H, m), 2.80-2.95 (2H, m), 3.22-3.42 (4H, m), 3.52-3.67 (4H, m), 5.11 (2H, s), 5.75 (2H, s), 7.21-7.46 (8H, m), 7.72 (1H, d, J=1.9Hz), 7.80 (1H, d, J=1.9Hz)

ESI-MS Found: m/z 431.2 [M+H]<sup>+</sup>

実施例102

(4R)-3-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-N-(3-ピペ

リジン-1-イルプロピル)-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの  
合成

1) (4R)-3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボン酸

- 5 D-セリンメチルエステル・塩酸塩 3.00 g、2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド 2.2 ml をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、室温にて 1 時間攪拌した。この反応溶液に水素化トリアセトオキシホウ素ナトリウム 6.40 g を加え、室温にて更に 2 時間攪拌した。反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて停止させ、反応液をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、カルボニルジイミダゾール 4.90 g、トリエチルアミン 4.2 ml を加え、室温にて 15 分間攪拌した。反応を水で停止し、反応液を酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を 1N-塩酸で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を 1, 4-ジオキサン 20 ml に溶解し、その溶液に 2N-水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加え、1 時間攪拌した。次いで反応液を 6N-塩酸で酸性にした後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧除去して表題化合物を 2.9 g 得た。
- 2) (4R)-3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-N-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミド
- 20

2-フェニル安息香酸の代わりに 1) で得られた (4R)-3-(2, 4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボン酸を用いる他は実施例 95 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.72-2.00 (6H, m), 2.38-2.49 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.88-2.92 (2H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 4.06 (1H, dd, J=6.4, 8.9 Hz), 4.25 (1H, dd, J=6.4, 8.9 Hz), 4.34 (1H, d,

$J=14.5\text{ Hz}$ ), 4.50 (1H, dd,  $J=8.9, 9.6\text{ Hz}$ ), 4.75 (1H, d,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 5.06 (2H, s), 6.79–6.91 (2H, m), 7.19–7.32 (4H, m), 7.37–7.45 (1H, m), 7.94 (1H, brs)

5 ESI-MS Found:  $m/z$  486.1 [M+H]

### 実施例103

(4R)–3–ベンジル–2–オキソ–N–(3–スピロ [イソベンゾフラン–  
1 (3H), 4'–ピペリジン]–1–イルプロピル)–1, 3–オキサゾリジ

#### 10 ン–4–カルボキサミドの合成

2, 4–ジフルオロベンズアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用いる他は実施例102に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.71–2.05 (6H, m), 2.37–2.58 (4H, m), 2.89–2.97 (2H, m), 3.21–3.33 (1H, m), 3.41–3.50 (1H, m), 4.05 (1H, dd,  $J=6.3, 9.6\text{ Hz}$ ), 4.18 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 4.23–4.28 (1H, m), 4.49 (1H, t,  $J=9.3\text{ Hz}$ ), 4.86 (1H, d,  $J=14.8\text{ Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 7.20–7.39 (9H, m), 7.90 (1H, brs)

20 ESI-MS Found:  $m/z$  450.2 [M+H] +

### 実施例104

(4R, 5S)–4–ベンジル–2–オキソ–N–(3–スピロ [イソベンゾフ  
ラン–1 (3H), 4'–ピペリジン]–1–イルプロピル)–1, 3–オキサ

#### 25 ゾリジン–5–カルボキサミドの合成

(2R)–1–[1–(4–フルオロフェニル)–1–メチルエチル]ピロリジン–2–カルボン酸の代わりに(4R–トランス)–2–オキソ–4–(フェニルメチル)–5–オキサゾリジン (Bull. Soc. Chim. Fr., 129巻(6), 585–93頁, (1993年)に記載の方法により調製し



た。)を用いる他は実施例95に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルフラスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.71-1.76 (4H, m), 2.10-2.49 (4H, m), 2.50-2.63 (2H, m), 2.81-2.95 (3H, m), 3.21-3.28 (2H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.19-4.25 (1H, m), 4.62 (1H, d, J=5.2Hz), 5.06 (2H, s), 7.16-7.37 (9H, m), 7.48 (1H, d, J=6.6Hz), 8.64 (1H, brs)  
ESI-MS Found: m/z 450.2 [M+H]<sup>+</sup>

10

#### 実施例105

(4S, 5S)-4-ベンジル-2-オキソ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1,3-オキサゾリジン-5-カルボキサミドの合成

15 (2R)-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル]ピロリジン-2-カルボン酸の代わりに(4S-シス)-2-オキソ-4-(フェニルメチル)-5-オキサゾリジンカルボン酸(Bull. Soc. Chim. Fr., 129巻(6), 585-93頁, (1993年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例95に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルフラスとして得た。

20 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.73-1.86 (4H, m), 2.13-2.23 (2H, m), 2.35-2.50 (3H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 2.92-2.99 (2H, m), 3.17-3.22 (1H, m), 3.35-3.47 (1H, m), 3.55-3.66 (1H, m), 4.21-4.29 (1H, m), 5.07 (2H, s), 5.11 (1H, d), 7.16-7.36 (9H, m), 7.52-7.55 (1H, m), 8.48 (1H, brs)  
ESI-MS Found: m/z 450.2 [M+H]<sup>+</sup>

25

## 実施例 106

- 5 (1S\*, 2R\*)-2-フェノキシ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル) シクロペンタンカルボキサミド及び (1R\*, 2S\*)-2-フェノキシ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル) シクロペンタンカルボキサミドの合成

- 1) (1SR, 2SR)-2-ヒドロキシ-N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル] シクロペンタンカルボキサミド
- 10 シス-2-ヒドロキシ-1-シクロペンタンカルボン酸 108mg、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 151mg 及びヒドロキシベンズトリアゾール 127mg をクロロホルム 5ml に溶解し、室温にて 30 分間攪拌した。この反応溶液に 3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミン 170mg のク
- 15 ロロホルム溶液を加え、更に室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=30/1] で分離精製し、表題化合物 211mg を無色油状物質として得た。
- 20 2) (1SR, 2RS)-2-アセトキシ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル) シクロペンタンカルボキサミド
- 1) で得られた (1SR, 2SR)-2-ヒドロキシ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル) シクロ
- 25 ペンタンカルボキサミドのテトラヒドロフラン溶液 5ml に、室温にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル 0.30ml、トリフェニルホスフィン 407mg、酢酸 0.14ml を順次加え、3 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=9/1] にて分離精製し、179mg を無色油状物質を得た。この化合物のメタノール溶

液 5 ml に室温にて炭酸カリウム 124 mg を加え、2 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 150 mg を無色油状物質として得た。

- 5    3) (1 S\*, 2 R\*) - 2-フェノキシ-N- (3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) シクロペンタンカルボキサミド及び (1 R\*, 2 S\*) - 2-フェノキシ-N- (3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) シクロペンタンカルボキサミド
- 10    2) で得られた (1 SR, 2 RS) - 2-アセトキシ-N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] シクロペンタンカルボキサミド 125 mg のトルエン溶液 1 ml にトリフェニルホスフィン 457 mg、フェノール 492 mg、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 0.38 ml を順次加え、3 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=9/1] にて分離精製し、更に *chiralpak-AD* (ダイソー社製) を用いて光学分割を行い、高極性画分より便宜上 (1 S\*, 2 R\*) - 2-フェノキシ-N- (3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) シクロペンタンカルボキサミド 4.5 mg 及び低極性画分より便宜上 (1 R
- 20    \*, 2 S\*) - 2-フェノキシ-N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] シクロペンタンカルボキサミド 7.0 mg を無色油状物質として得た。ここで (1 S\*, 2 S\*) 及び (1 R\*, 2 R\*) は、その立体構造が特定されていないために暫定的につけたものである。
- 25    (1 S\*, 2 R\*) - 2-フェノキシ-N- [3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] シクロペンタンカルボキサミド
- 1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.60-1.80 (6H, m), 1.89-2.22 (7H, m), 2.34 (2H, dt, J=3, 6 Hz

), 2.45 (2H, t, J=2Hz), 2.80 (3H, m), 3.34 (2H, m), 4.95 (1H, brs), 5.06 (2H, s), 6.85-7.30 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 453.3 [M+H] +

5

(1R\*, 2S\*)-2-フェノキシ-N-[3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル] シクロペンタンカルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-1.80 (6H, m), 1.89-2.22 (7H, m), 2.34 (2H, dt, J=3, 6Hz), 2.45 (2H, t, J=2Hz), 2.80 (3H, m), 3.34 (2H, m), 4.95 (1H, brs), 5.06 (2H, s), 6.85-7.30 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 453.3 [M+H] +

15

#### 実施例107

(1SR, 2SR)-2-フェノキシ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) シクロペンタンカルボキサミドの合成

20 1) (1SR, 2SR)-2-フェノキシシクロペンタンカルボン酸

(1SR, 2SR)-2-ヒドロキシシクロペンタンカルボン酸180mgのテトラヒドロフラン溶液2.5mlに、アゾジカルボン酸ジイソプロピル0.02ml、トリフェニルホスフィン26mgを室温で加え30分間攪拌後、フェノール20mgを加え更に室温にて5時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、  
25 n-ヘキサンを加えて析出する固体を濾別し、濾液を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=10/1] にて分離精製し、表題化合物52mgを無色油状化合物として得た。

2) (1SR, 2SR)-2-フェノキシ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) シクロペンタンカル

ボキサミド

- (2R)-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル]ピロリジン-2-カルボン酸の代わりに1)で得られた(1SR, 2SR)-2-フェノキシシクロペンタンカルボン酸を用いる他は、実施例95に準じて反応を行い、
- 5 表題化合物を無色アモルファスとして得た。
- <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.80-2.20 (11H, m), 2.20-2.57 (4H, m), 2.62-2.95 (3H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.80-7.40 (11H, m)
- 10 ESI-MS Found: m/z 435.2 [M+1] +

#### 実施例108

2-ベンゾイル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペン-1-テン-1-カルボキサミドの

#### 15 合成

##### 1) 2-ベンゾイルシクロペン-1-テン-1-カルボン酸

- 三塩化アルミニウム2.70gのベンゼン4ml溶液に、氷冷下シクロペンテン-1, 2-ジカルボン酸無水物800mgのベンゼン溶液1mlを加え、0℃にて1時間攪拌後、室温にて3時間、更に45℃にて40分攪拌した後、反応液
- 20 を氷冷した6N-塩酸に注ぎ、析出した沈殿物をトルエンで洗浄した。沈殿物を飽和重曹水10mlに50℃で溶解した後、不溶物を濾別後、濾液を6N-塩酸で酸性にして、析出した固体を濾取して乾燥し、表題化合物570mgを白色固体として得た。

- 2) 2-ベンゾイル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペン-1-テン-1-カルボキサミド
- 25

(2R)-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル]ピロリジン-2-カルボン酸の代わりに1)で得られた2-ベンゾイルシクロペン-1-テン-1-カルボン酸を用いる他は実施例95に準じて反応を行い、表題化

合物を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60–1.71 (2H, m), 2.04–2.19 (6H, m), 2.60–2.90 (10H, m), 2.95–3.13 (3H, m), 5.01 (2H, s), 7.10–7.95

5 (9H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  445.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 109

10 (1S\*, 2S\*)-2-ベンジル-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1  
(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル) シクロペンタンカルボキサ  
ミド及び (1R\*, 2R\*)-2-ベンジル-N-(3-スピロ [イソベンゾフ  
ラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル) シクロペンタンカ  
ルボキサミド及び (1SR, RS)-2-ベンジル-N-(3-スピロ [イソベ  
ンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル) シクロペン  
15 タンカルボキサミドの合成

##### 1) 2-ベンジルシクロペンタンカルボン酸

亜鉛粉末 910 mg と二塩化水銀 89 mg の混合物に水 1.4 ml と濃硫酸 0.  
041 ml を加え、室温で3分間攪拌し亜鉛アマルガムを調製した。実施例 10  
8 で得られた 2-ベンゾイルシクロペン-1-テン-1-カルボン酸 300 mg  
20 の含水 (0.28 ml) トルエン溶液 0.7 ml に、調製した亜鉛アマルガムと  
濃塩酸 1.39 ml を室温で加えた後、環流条件下にて2時間攪拌した。反応液  
に水を加えジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄  
後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=15/1] にて分離精  
25 製し、表題化合物 265 mg を無色油状化合物として得た。

2) (1S\*, 2S\*)-2-ベンジル-N-(3-スピロ [イソベンゾフラ  
ン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル) シクロペンタンカル  
ボキサミド及び (1R\*, 2R\*)-2-ベンジル-N-(3-スピロ [イソベ  
ンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル) シクロペン

タンカルボキサミド及び(1SR, RS)-2-ベンジル-N-(3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シ  
クロペンタンカルボキサミド

- (2R)-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル]ピロリ  
5 ジン-2-カルボン酸の代わりに1)で得られた2-ベンジルシクロペンタンカ  
ルボン酸を用いる他は実施例95に準じて反応を行い、得られたジアステレオ混  
合物をCHIRALPAK-AD(ダイソー社製)を用いて高速液体クロマトグ  
ラフィー[イソプロパノール/ヘキサン=1/10、流速10ml/min]に  
て分離精製した。高極性画分より表題化合物の便宜上(1S\*, 2S\*)体を、  
10 低極性画分より表題化合物の便宜上(1R\*, 2R\*)体を得た。ここで(1S  
\*, 2S\*)及び(1R\*, 2R\*)は、その立体構造が特定されていないため  
に、暫定的につけたものである。また、もっとも低極性画分よりエナンチオ混合  
物(1SR, 2RS)を得た。

- (1S\*, 2S\*)-2-ベンジル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1  
15 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペンタンカルボキサ  
ミド

- <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.40(2H, m), 1.60-2.25(12H, m), 2.35-2.55(4H, m), 2.  
55-2.83(2H, m), 2.83-2.95(2H, m), 3.10-3.  
20 35(2H, m), 5.07(2H, s), 6.50(1H, brs), 7.0  
3-7.35(9H, m)

ESI-MS Found: m/z 432.60 [M+H]<sup>+</sup>

- (1R\*, 2R\*)-2-ベンジル-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1  
25 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)シクロペンタンカルボキサ  
ミド

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.40(2H, m), 1.60-2.25(12H, m), 2.35-2.55(4H, m), 2.  
55-2.83(2H, m), 2.83-2.95(2H, m), 3.10-3.

150

3.5 (2H, m), 5.07 (2H, s), 6.50 (1H, brs), 7.03-7.35 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 432.60 [M+H] +

- 5 (1SR, RS) - 2-ベンジル-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) シクロペンタンカルボキサミド

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10-2.10 (14H, m), 2.10-2.55 (6H, m), 2.62-3.50 (6H, m), 5.07 (2H, s), 7.00-7.41 (9H, m)

10

ESI-MS Found: m/z 432.60 [M+H] +

#### 実施例110

- 15 (4R) - 3-(2, 4-ジフルオロベンジル) -N-[3-[スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-(3-フルオロピペリジン)] -1-イル) プロピル] -2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

- 実施例1で得られた3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロパン-1-アミンの代わりに実施例6で得られた3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-(3-フルオロピペリジン)] -1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例102に準じて反応を行い、  
20 表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66-1.79 (2H, m), 1.80-1.94 (1H, m), 1.94-2.12 (1H, m), 2.32-2.49 (1H, m), 2.50-2.61 (3H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 3.02-3.15 (1H, m), 3.19-3.35 (1H, m), 3.39-3.53 (1H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 4.20-4.28 (1H, m), 4.30-4.39 (1H, m), 4.46-4.81 (3H, m), 5.14 (2H, q, J=11.9Hz), 6.80-6.95 (2H, m), 7.19-7.46 (6H, m)
- 25



ESI-MS Found:  $m/z$  504.2 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 111

- 5 (4R)-3-(2,4-ジフルオロベンジル)-N-[2-フルオロ-3-ス  
ピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピ  
ル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

- 実施例 1 で得られた 3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペ  
リジン]-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに実施例 24 で得られた 2-  
フルオロ-3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-  
10 1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例 102 に準じて反応を行い、  
表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.71-1.81 (2H, m), 1.91-2.05 (2H, m), 2.50-2.79 (4H, m), 2.  
80-2.93 (2H, m), 3.31-3.51 (1H, m), 3.69-3.  
15 88 (1H, m), 4.09 (1H, dd, J=6.0, 9.6Hz), 4.2  
1-4.26 (1H, m), 4.31 (1H, d, J=14.4Hz), 4.4  
5-4.53 (1H, m), 4.61-4.88 (2H, m), 5.07 (2H,  
s), 6.61-6.80 (1H, m), 6.80-6.95 (2H, m), 7.  
13-7.32 (4H, m), 7.35-7.46 (1H, m)  
20 ESI-MS Found:  $m/z$  504.2 [M+H]<sup>+</sup>

### 実施例 112

- 1-[1-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル]-N-[3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル]-  
25 D-プロリンアミドの合成

- 1) (2R)-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル]ピロ  
リジン-2-カルボン酸

安息香酸の代わりに 4-フルオロ安息香酸を用いる他は実施例 95 に準じて反  
応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

2) 1-[1-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル]-N-[3-ス  
ピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチ  
ル]-D-プロリンアミド

(2R)-1-[1-(4-フルオロフェニル)-1-メチルエチル]ピロリ  
5 ジン-2-カルボン酸の代わりに1)で得られた(2R)-1-[1-(4-フ  
ルオロフェニル)-1-メチルエチル]ピロリジン-2-カルボン酸を用い、又、  
3-ススピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシ  
クロペンチルアミンの代わりに実施例19で得られた3-メチル-3-ススピロ  
[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタン-1-  
10 アミンを用いる他は実施例102に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモル  
ファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05-1.15 (3H, m), 1.37 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.49-2.08 (1  
1H, m), 2.50-2.95 (6H, m), 3.28-3.44 (2H, m), 3.53-3.63 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.94 (3  
15 H, m), 7.12-7.33 (2H, m), 7.36-7.49 (3H, m), 7.50-7.64 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 494.3 [M+H]<sup>+</sup>

## 20 実施例113

N-[3-ススピロ[1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルブチ  
ル]-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミドの合成

1) 3-メチル-3-ススピロ[1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-  
イルブタン-1-アミン

25 スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わ  
りにスピロ[1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]・塩酸塩を用いる他は実  
施例19に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

2) N-[3-ススピロ[1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルブ  
チル]-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド

3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルシクロペンチルアミンの代わりに1) で得られた3-メチル-3-スピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリジン] -1-イルブタン-1-アミンを用いる他は実施例97に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90-1.00 (3H, m), 1.16-1.95 (7H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 2.46-2.81 (3H, m), 3.08-3.23 (1H, m), 3.46-3.62 (1H, m), 6.70 (2H, s), 7.09-7.74 (13H, m)  
ESI-MS Found:  $m/z$  437.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

#### 実施例114

N-[3-スピロ [2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4'-ピペリジン] -1-イルブチル] -1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミドの合成

- 実施例113で得られた表題化合物20mg及び5%パラジウムカーボン5mg  
15 gのエタノール5ml懸濁液を水素雰囲気下、室温にて12時間激しく攪拌した。触媒を濾別後、濾液を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=30/1] にて分離精製し、表題化合物18.0mgを淡黄色固体として得た。

- $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.82-0.98 (3H, m),  
20 m), 1.20-2.00 (9H, m), 2.10-2.31 (1H, m), 2.42-2.72 (3H, m), 2.78-2.90 (2H, m), 3.07-3.22 (1H, m), 3.43-3.58 (1H, m), 6.47-6.67 (1H, m), 7.06-7.21 (3H, m), 7.28-7.78 (10H, m)

- 25 ESI-MS Found:  $m/z$  439.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例115

N-(2-ヒドロキシ-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロピル) -1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド

の合成

3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル  
シクロペンチルアミンの代わりに実施例22で得られた1-アミノ-3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルプロパン-  
5 2-オールを用いる他は実施例97に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモ  
ルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-2.46 (7H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.77-2.87 (1H, m), 3.03-3.15 (1H, m), 3.40-3.67 (3H, m), 5.07 (2  
10 H, s), 5.78-5.87 (1H, m), 7.06-7.52 (12H, m), 7.68 (1H, d, J=6.3Hz)

ESI-MS Found: m/z 443.3 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例116

15 (4R)-3-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-N-(3-[3-オキサスピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ]-1-イルブチル)-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イル  
プロパン-1-アミンの代わりに、実施例19で得られた3-スピロ [イソベン  
20 ゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルブタン-1-アミンを用  
いる他は実施例102に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとし  
て得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10 (3H, d, J=5.1Hz), 1.45-2.05 (7H, m), 2.57-3.07 (4H, m),  
25 3.22-3.40 (1H, m), 3.45-3.62 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.27-4.36 (2H, m), 4.44-4.54 (1H, m), 4.75 (1H, d, J=15.0Hz), 5.07 (2H, s), 6.75-6.95 (2H, m), 7.02-7.13 (1H, m), 7.20-7.33 (2H, m), 7.37-7.50 (1H, m), 7.90-8.

1 2 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  500.2 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例117

5 N-(3-スピロ[2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミドの合成

1) 3-スピロ[2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミン

スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩の代わ  
10 りに、スピロ[2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]・  
塩酸塩を用いる他は実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファ  
スとして得た。

2) N-(3-スピロ[2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)-1, 1'-ビフェニル-2-カルボキサミド

15 3-スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イル  
シクロペンチルアミンの代わりに、1) で得られた3-スピロ[2, 3-ジヒド  
ロ-1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミン  
を用いる他は実施例97に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスと  
して得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.70-1.88 (4H, m), 2.00-2.17 (2H, m), 2.12 (2H, t, J=7.3Hz),  
2.83-2.89 (2H, m), 2.94-3.07 (2H, m), 2.96  
(2H, t, J=7.3Hz), 3.26-3.40 (4H, m), 4.56 (  
1H, s), 7.14-7.26 (4H, m), 7.36-7.49 (7H, m  
25 ), 7.50-7.57 (2H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  425.1 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例118

N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-

イルプロピル) - 4' - (トリフルオロメチル) - 1, 1' - ビフェニル - 2 -  
カルボキサミドの合成

2-フェニル安息香酸の代わりに2-(4-トリフルオロメチルフェニル)安息香酸を用いる他は実施例117に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.73-1.83 (3H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.03-2.18 (4H, m), 2.97 (2H, t, J=7.3Hz), 3.04-3.18 (4H, m), 3.28-3.55 (4H, m), 7.12-7.25 (4H, m), 7.44-7.54 (2H, m), 7.55-7.64 (4H, m), 7.74 (2H, d, J=8.0Hz)

ESI-MS Found: m/z 493.1 [M+H]<sup>+</sup>

実施例119

15 (4R) - 3 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2-オキソ-N - (3-スピロ [6-フルオロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ] - 1-イルプロピル) - 1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] - 1-イルプロパン-1-アミンの代わりに、実施例7で得られた3-スピロ [6-フルオロイソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] ] - 1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例102に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.08 (4H, m), 2.20-2.38 (2H, m), 3.22-3.64 (6H, m), 4.10-4.32 (4H, m), 4.38-4.56 (2H, m), 4.68 (1H, d, J=15.4Hz), 5.08 (2H, s), 6.90-7.12 (4H, m), 7.22-7.48 (2H, m), 8.50-8.62 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 504.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 120

(4R)-3-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-N-(3-[3-オキソスピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル)-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの

## 5 合成

3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミンの代わりに、実施例5で得られた3-[3-オキソスピロ[6-アザイソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例102に準じて反応を行い、表題化合物  
10 を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.00-2.12 (2H, m), 2.18-2.28 (2H, m), 2.70-2.86 (2H, m), 3.20-3.60 (6H, m), 3.70-3.82 (2H, m), 4.10-4.32 (3H, m), 4.41-4.55 (1H, m), 4.61-4.72 (1  
15 H, m), 6.91-7.08 (2H, m), 7.31-7.29 (2H, m), 8.18 (1H, d, J=5.4Hz), 9.04 (1H, d, J=5.4Hz), 9.34 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 501.1 [M+H]<sup>+</sup>

## 20 実施例 121

N-(3-[3-オキソスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロピル)-1,1'-ビフェニル-2-カルボキサミドの  
合成

3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチルアミンの代わりに、実施例17で得られた3-[3-オキソスピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]]-1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例97に準じて反応を行い、表題化合物を無色  
25 アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47-1.52 (2H,

m), 1.61–1.71 (2H, m), 1.91–2.00 (2H, m), 2.29 (2H, t, J=6.6 Hz), 2.35–2.44 (2H, m), 2.70–2.80 (2H, m), 3.30 (2H, dd, J=6.3, 11.9 Hz), 6.51 (1H, brs), 7.16 (2H, d, J=7.6 Hz), 7.38–7.52 (8H, m), 7.61–7.70 (2H, m), 7.85–7.88 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 441.2 [M+H] +

### 実施例122

#### 10 2-フェノキシ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)ベンズアミドの合成

3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルシクロペンチルアミンの代わりに、実施例9で得られた3-スピロ(1H-インデン-1, 4'-ピペリジン)-1-イルプロパン-1-アミンを用いる他は実施例98に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (2H, d, J=12.8 Hz), 1.81–1.86 (2H, m), 2.10–2.30 (4H, m), 2.53 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.94 (2H, d, J=11.5 Hz), 3.55 (2H, dd, J=6.5, 12.5 Hz), 6.73 (1H, d, J=5.7 Hz), 6.78 (1H, d, J=5.7 Hz), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.05 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.14–7.42 (9H, m), 8.00 (1H, brs), 8.19 (1H, dd, J=1.8, 7.8 Hz)

ESI-MS Found: m/z 439.3 [M+H] +

25

### 実施例123

#### 3-フェニル-N-(3-スピロ[1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)ピリジン-2-カルボキサミドの合成

2-フェノキシ安息香酸の代わりに3-フェニル-2-ピリジンカルボン酸



(Indian J. Chem., Sect. B, 29B巻(9), 892-4  
頁、(1990年)に記載の方法により調製した。)を用いる他は実施例122  
に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29-1.39 (2H, m  
5), 1.78-1.86 (2H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.2  
8-2.40 (2H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 3.01-3.  
09 (2H, m), 3.48-3.53 (2H, m), 6.75 (1H, d, J  
=5.9Hz), 6.83 (1H, d, J=5.9Hz), 7.20-7.50  
(10H, m), 7.72 (1H, dd, J=1.6, 7.8Hz), 8.48  
10 (1H, brs), 8.62 (1H, dd, J=1.6, 4.8Hz)  
ESI-MS Found: m/z 424.3 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例124

(4R)-3-(2,4-ジフルオロベンジル)-2-オキソ-N-(3-スビ  
15 ロ[2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1,4'-ピペリジン]-1-イルブ  
ロピル)-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

3-スビロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イル  
プロパン-1-アミンの代わりに、実施例117で得られた3-スビロ[2,  
3-ジヒドロ-1H-インデン-1,4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-  
20 1-アミンを用いる他は実施例102に準じて反応を行い、表題化合物を無色ア  
モルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.57-1.62 (2H,  
m), 1.73-1.90 (3H, m), 1.99-2.08 (2H, m), 2.  
18-2.30 (3H, m), 2.56 (2H, t, J=6.1Hz), 2.8  
25 9-2.97 (4H, m), 3.31-3.49 (2H, m), 4.08 (1H,  
dd, J=6.3, 9.4Hz), 4.28 (1H, dd, J=6.5, 9.1  
Hz), 4.34 (1H, d, J=15.2Hz), 4.48 (1H, t, J=  
9.1Hz), 4.77 (1H, d, J=15.2Hz), 6.79-6.89  
(2H, m), 7.14-7.28 (4H, m), 7.38-7.46 (1H,

m), 8.02-8.06 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 484.1 [M+H] +

#### 実施例125

- 5 (4R, 5S) - 3-ベンジル-5-メチル-2-オキソ-N-(3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン] - 1-イルプロピル) -  
1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

- N-tert-ブトキシカルボニル-アロスレオニンの代わりにN-tert-ブトキシカルボニル-D-スレオニンを用いる他は実施例96に準じて反応を行い、表  
 10 題化合物を無色アモルファスとして得た。

- 1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41 (3H, d, J=6.23Hz), 1.57-2.02 (6H, m), 2.33-2.57 (4H, m), 2.82-2.93 (2H, m), 3.20-3.32 (1H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.54 (1H, d, J=6.41Hz), 4.12 (1H, d, J=19.8Hz), 4.44-4.53 (1H, m), 4.87 (1H, d, J=14.6Hz), 5.06 (2H, s), 7.16-7.38 (9H, m), 7.92-7.99 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 464.1 [M+H] +

#### 20 実施例126

- (4R) - 3-ベンジル-5, 5-ジメチル-2-オキソ-N-(3-スピロ  
[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン] - 1-イルプロピル) -  
1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

- N-tert-ブトキシカルボニル-D-スレオニンの代わりに、N-(tert-ブ  
 25 トキシカルボニル) - 3-ヒドロキシ-D-バリンを用いる他は実施例125に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.65-2.10 (6H, m), 2.31-2.63 (4H, m), 2.81-2.97 (2H, m), 3.22-3.35 (1H, m), 3.

4.6-3.58 (1H, m), 3.62 (1H, s), 4.03 (1H, d, J=14.7 Hz), 4.98 (1H, d, J=14.8 Hz), 5.06 (2H, s), 7.16-7.40 (9H, m), 7.81-7.88 (1H, m)  
ESI-MS Found: m/z 478.2 [M+H]<sup>+</sup>

5

## 実施例127

(4R, 5S) - 3 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 5-メチル-2-オキソ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル) - 1, 3-オキサゾリジン-4-カルボキサミドの合成

- 10   ベンズアルデヒドの代わりに2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドを用いる他は実施例125に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。  
1H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (3H, d, J=6.26 Hz), 1.65-2.01 (6H, m), 2.34-2.48 (2H, m), 2.52-2.61 (2H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.57 (1H, d, J=6.59), 4.31 (1H, d, J=14.8), 4.45-4.55 (1H, m), 4.76 (1H, d, J=15.4 Hz), 5.06 (2H, s), 6.77-6.93 (2H, m), 7.11 (1H, s), 7.18-7.44 (3H, m), 7.68 (1H, s), 8.05-8.13 (1H, m)  
15   ESI-MS Found: m/z 500.2 [M+H]<sup>+</sup>  
20

## 実施例128

(4R) - 3 - (2, 4-ジフルオロベンジル) - 2-オキソ-N-(3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル)

- 25   イミダゾリジン-4-カルボキサミドの合成

N-[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-3-[[ (9H-フルオレン-9-イルメトキシ)カルボニル]アミノ]-D-アラニン589mg、  
1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩290mg及びヒドロキシベンズトリアゾール231mgをクロロホルム10ml

に溶解し、室温で30分間攪拌した。反応溶液に3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロパン-1-アミン340mgのクロロホルム溶液を加え、更に室温で3時間攪拌した。次いで反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をメタノール10mlに溶解し、4N-塩酸/ジオキサン溶液5mlを加え、室温にて2時間攪拌した。

続いて反応液を減圧留去し、残渣をジメチルホルムアミド3mlに溶解して、2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド0.06ml及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム230mgを順次加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を注意深く加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をジメチルホルムアミド8mlに溶解してジエチルアミン2mlを加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣をクロロホルム5mlに溶解し、1, 1'-カルボニルビス-1H-ジイミダゾール106mg、トリエチルアミン0.11mlを順次加え、室温で30分間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[クロロホルム/メタノール=8/1]にて分離精製し、表題化合物71.3mgを無色油状化合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.71-2.05 (6H, m), 2.36-2.56 (4H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.27-3.50 (3H, m), 3.68-3.74 (1H, m), 3.99 (1H, dd,  $J=7.1, 10.0\text{ Hz}$ ), 4.27 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 4.75 (1H, d,  $J=15.0\text{ Hz}$ ), 5.07 (2H, s), 6.78-6.91 (2H, m), 7.20-7.43 (6H, m), 7.58-7.60 (1H, m)

ESI-MS Found:  $m/z$  485.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 129

(4R)-3-ベンジル-2-オキソ-N-(3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル) イミダゾリジン-4-カルボキサミドの合成

- 5     2, 4-ジフルオロベンズアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用いる他は実施例 128 に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

1H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.67-2.06 (6H, m), 2.37-2.53 (4H, m), 2.82-2.92 (2H, m), 3.19-3.29 (1H, m), 3.36-3.50 (2H, m), 11.73-11.95 (1H, m), 3.98 (1H, dd, J=7.1, 10.1 Hz), 4.09 (1H, d, J=14.8 Hz), 4.84 (1H, d, J=14.8 Hz), 5.07 (2H, s), 7.20-7.37 (10H, m), 7.50 (1H, brs)

ESI-MS Found: m/z 449.1 [M+H]<sup>+</sup>

15

## 実施例 130

1-ベンジル-N-(3-メチル-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブチル) -D-プロリンアミドの合成

- 1) (3-アジド-3-メチルブトキシ) (tert-ブチル) ジフェニルシラン  
20     3-アジド-3-メチル-1-ブタノール (J. Org. Chem., 51 巻 (25), 4856-61 頁, (1986 年) に記載の方法に準じて合成した。) 1.00 g のクロロホルム 20 ml 溶液に、氷冷下、イミダゾール 790 mg、tert-ブチルクロロジフェニルシラン 2.13 g を順次加え、室温まで昇温し、1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層  
25     を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [n-ヘキサン/酢酸エチル=100/1] にて分離精製し、表題化合物 2.08 g を無色アモルファスとして得た。

2) 4-[[tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ]-2-メチルブタン-2-アミン

1) で得られた (3-アジド-3-メチルブトキシ) (tert-ブチル) ジフェニルシラン 2.08 g と 10%パラジウムカーボン 300 mg をメタノール 30 ml に懸濁溶解し、水素雰囲気下、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を濾過した後、濾液を減圧留去し、表題化合物 1.93 g を無色アモルファスとして得た。

- 5    3) 1-[3-[ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ] -1, 1-ジメチルプロピル] ピペリジン-4-オン

2) で得られた 4-[ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ] -2-メチルブタン-2-アミン 2.23 g のエタノール 15 ml 溶液に、炭酸カリウム 2.3 g の 15 ml 水溶液、1-エチル-1-メチル-4-オキソピペリジニウムイオダイド (J. Org. Chem., 60 巻 (14), 4324-30 頁、  
10    (1995 年) に記載の方法に準じて合成した。) 2.30 g を順次加え、100℃にて 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラ  
15    フィー [n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1] にて分離精製し、表題化合物 1.14 g を無色アモルファスとして得た。

4) 1-[3-[ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ] -1, 1-ジメチルプロピル] -4-[2-(ヒドロキシメチル) フェニル] ピペリジン-4-オール

- 20    2-ブロモベンジルアルコール 805 mg のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を -78℃ に冷却後、1.54 M n-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液 5.2 ml をゆっくり滴下し、同温度にて 30 分攪拌した。この反応液に 3) で得られた 1-[3-[ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ] -1, 1-ジメチルプロピル] ピペリジン-4-オン 1.14 g のテトラヒドロフラン 3 ml  
25    溶液を滴下後、0℃まで昇温し、同温度で 2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を注意深く加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=30/1] にて分離精製し、表題化合物 982 mg を無色アモルファスとして得た。

5) 1-[3-[ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ] -1, 1-ジメチルプロピル] -3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン]

4) で得られた 1-[3-[ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ] -1, 1-ジメチルプロピル] -4-[2-(ヒドロキシメチル) フェニル] ピペリジン-4-オール 980mg のクロロホルム 20ml 溶液にトリエチルアミン 0.77ml、p-トルエンスルホニルクロリド 527mg、4-ジメチルアミノピリジン 50mg を順次加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=100/1] にて分離精製し、表題化合物 820mg を無色アモルファスとして得た。

6) 3-メチル-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルブタン-1-オール

5) で得られた 1-[3-[ [tert-ブチル (ジフェニル) シリル] オキシ] -1, 1-ジメチルプロピル] -3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] 810mg のテトラヒドロフラン 20ml 溶液にテトラブチルアンモニウムフロリド 2.36ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=100/1] にて分離精製し、表題化合物 391mg を無色アモルファスとして得た。

7) 1-ベンジル-N-(3-メチル-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルブチル)-D-プロリンアミド

6) で得られた 3-メチル-3-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルブタン-1-オール 200mg のテトラヒドロフラン 20ml 溶液に、トリフェニルホスフィン 290mg、40%アゾジカルボン酸ジエチル/トルエン溶液 0.43ml、ジフェニルホスホリルアジド 300

- mg を順次加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をテトラヒドロフラン15ml、水5mlの混合溶液に溶解させ、次いでこの溶液にトリフェニルホスフィン500mg
- 5 gを加え100℃にて14時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、1N-塩酸を加え酸性にした後、酢酸エチルで洗浄した。続いて得られた水層を1N-水酸化ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を除去して得られた粗生成物をジメチルホルムアミド4mlに溶解させ、この溶液に、氷冷下ヒドロキシベンゾトリア
- 10 ザール90mg、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩112mg、N-ベンジル-D-プロリン90mgを順次加え、0℃にて1時間攪拌した。反応液に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー〔クロロ
- 15 ホルム/メタノール=15/1〕にて分離精製し、表題化合物2.5mgを無色アモルファスとして得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.09 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.55-1.99 (9H, m), 2.15-2.30 (1H, m), 2.33-2.45 (1H, m), 2.46-2.60 (2H, m), 2.
- 20 83-2.95 (2H, m), 3.02-3.13 (1H, m), 3.15-3.45 (3H, m), 3.52 (1H, d, J=12.6Hz), 3.85 (1H, d, J=12.6Hz), 5.07 (2H, s), 7.01-7.07 (1H, m), 7.16-7.45 (9H, m)

ESI-MS Found: m/z 462.3 [M+H]<sup>+</sup>

25

### 実施例131

N-(2-フェノキシフェニル)-4-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタンアミドの合成

1) 4-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イ



## ルブタン酸

4-プロモブタン酸メチルエステル 191 mg、スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] 200 mg、炭酸カリウム 300 mg のジメチルホルムアミド溶液を 90℃ にて 3 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をメタノール 3 ml に溶解し、1 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を加えて、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加えて酸性とした後に、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 340 mg を粗生成物として得た。

2) N-(2-フェノキシフェニル)-4-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルブタンアミド

2-アミノベンゾフェノン 90 mg、1) で得られた 4-スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4'-ピペリジン] -1-イルブタン酸 100 mg、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 90 mg、ジメチルアミノピリジン 5 mg のジメチルホルムアミド 3 ml 溶液を、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=20/1] にて分離精製し、表題化合物 170 mg を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70-1.74 (2H, m), 1.90-2.06 (4H, m), 2.36-2.54 (6H, m), 2.83-2.89 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.84-6.87 (1H, m), 6.94-7.05 (3H, m), 7.10-7.26 (6H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.22 (1H, brs), 8.44 (1H, d,  $J=8.2\text{ Hz}$ )

ESI-MS Found:  $m/z$  443.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 132

N-(2-ベンゾイルフェニル)-4-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルブタンアミドの合成

2-フェノキシアニリンの代わりに2-ベンゾイルアニリンを用いる以外は実施例131に準じて反応を行い、表題化合物を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70-1.80 (2H, m), 1.96-2.08 (4H, m), 2.37-2.47 (2H, m), 2.52 (4H, t, J=7.2 Hz), 2.85-2.90 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.00-7.03 (1H, m), 7.11 (1H, t, J=6.2 Hz), 7.18-7.30 (4H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.69-7.72 (2H, m), 8.69 (1H, d, J=8.0 Hz)

ESI-MS Found: m/z 455.2 [M+H]<sup>+</sup>

## 15 実施例 133

1-[(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)メチル]-N-[3-スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルプロピル]-D-プロリンアミドの合成

ベンズアルデヒドの代わりに1-メチル-2-ピロールカルボキシアルデヒドを用いる他は、実施例1に準じて反応を行い、表題化合物を淡黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.69-1.93 (7H, m), 1.96-2.10 (2H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 2.40-2.52 (5H, m), 2.84-2.94 (2H, m), 3.08-3.22 (3H, m), 3.36-3.43 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=13.9 Hz), 3.65 (3H, s), 3.75 (1H, d, J=13.9 Hz), 5.08 (2H, s), 6.07 (2H, s), 6.59 (1H, t, J=2.2 Hz), 7.06-7.09 (1H, m), 7.20-7.29 (3H, m), 7.41 (1H, brs)

ESI-MS Found:  $m/z$  437.2  $[M+H]^+$

### 実施例 134

#### 5 1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-N-[(1RS, 2RS)-2-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルメチル)シクロペンチル]-D-プロリンアミドの合成

1) シス-2-(D-プロリルアミノ)シクロペンタンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩

10 N-tert-ブトキシカルボニル-D-プロリン 300mg、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩・320mg及びヒドロキシベンズトリアゾール 260mg をクロロホルム 10ml に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。反応溶液にシス-2-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル 250mg のクロロホルム溶液を加え、更に室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩

15 化アンモニウム水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を 4N-塩酸/メタノール 5ml に溶解し、一晩攪拌した。反溶媒を減圧留去して表題化合物 400mg を淡黄色固体として得た。

2) シス-2-[[1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-D-プロリル]アミノ]シクロペンタンカルボン酸エチルエステル

20 1) で得られたシス-2-(D-プロリルアミノ)シクロペンタンカルボン酸エチルエステル・塩酸塩 400mg のジメチルホルムアミド溶液 5ml に、2-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド 110mg 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 300mg を順次加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を注意深く加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で

25 洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=20/1] で分離精製し、表題化合物 160mg を無色アモルファスとして得た。

3) 1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル)-N-[シス-2-(スピロ[イソベンゾフラン-1(3H), 4'-ピペリジン]-1-イルメチル)シク

ロベンチル] -D-プロリンアミド

- 2) で得られたシス-2-[ [1-(2-クロロ-4-フルオロベンジル) -D-プロリル] アミノ] シクロペンタンカルボン酸エチルエステルのテトラヒドロフラン3ml溶液に、2N-水素化ホウ素リチウム/テトラヒドロフラン溶液
- 5 3mlを加え、室温にて8時間攪拌した。反応液に、4N-塩酸3mlを注意深く加えて、10分間室温にて攪拌した後に、反応液を4N-水酸化ナトリウム水溶液を用いて液性をアルカリ性とした。この混合物をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣をジメチルスルホキシド2mlに溶解し、トリエチル
- 10 ルアミン2ml、サルファートリオキシド-ピリジン錯体180mgを加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和重曹水、飽和塩化アンモニウム水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、得られた残渣及びスピロ [イソベンゾフラン-1
- (3H), 4'-ピペリジン]・塩酸塩100mg、炭酸カリウム200mgを
- 15 ジメチルホルムアミド3mlに溶解させ、得られた溶液を90℃にて3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール=20/1] にて分離精製し表題化合物25mgを淡黄色固体として得た。
- 20 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38-1.49 (2H, m), 1.62-2.13 (11H, m), 2.21-2.55 (6H, m), 2.75-2.95 (2H, m), 3.00-3.30 (2H, m), 3.68-3.97 (3H, m), 4.20-4.30 (1H, m), 5.07 (2H, s), 6.97-7.45 (7H, m), 7.77-7.87 (1H, m)
- 25 ESI-MS Found: m/z 528.2 [M+H]<sup>+</sup>

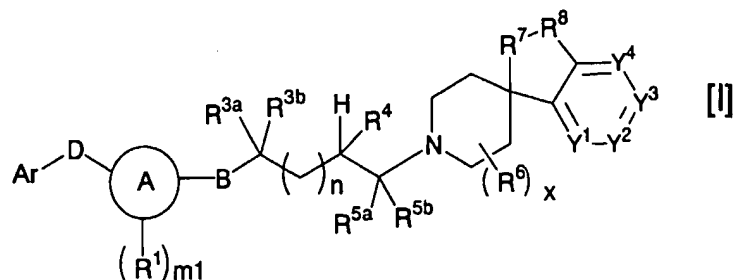
## 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、ノシセプチン受容体ORL1へのノシセプチンの結合をきわめて低濃度で拮抗する作用を有し、例えば癌性疼痛、術後疼痛、偏頭痛、痛風、

- 慢性リウマチ、慢性疼痛、神経痛等の痛みを伴う疾患に対する鎮痛薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、モルヒネに代表される麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病及び舞蹈病に代表される退行性神経変性疾患治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬として有用である。
- 5

# 請求の範囲

## 1. 一般式 [I]



[式中、

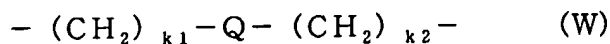


5

(以下「A環」という。)は、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から選択される1種若しくは2種以上の複素原子を含有してもよい、3～6員の単環性の芳香族環又は脂肪族環を表す。

置換基Bは、A環の環を構成する炭素原子に結合しており、-CONH-  
10 又は-NHCO-を表す。

置換基Dは、A環において置換基Bが結合する炭素原子に隣接した原子に結合しており、単結合、-O-、-S-、-C(O)-又は-[C(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)]<sub>m2</sub>-を表す。m2は、1又は2の整数を表す。R<sup>2a</sup>及びR<sup>2b</sup>は、  
15 各々同一又は異なって、水素原子、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表し、そしてAr上に置換基がある場合にはR<sup>2a</sup>又はR<sup>2b</sup>のいずれか一方とAr上の置換基とがいっしょになって、一般式(W)



[式中、Qは、単結合、-O-、-S-又は-NH-を表す。k1及びk2は、  
20 同一又は異なって、0又は1～2の整数を表す。但し、k1及びk2が同時に0となることはない。]で表される置換基を形成してもよい。

R<sup>1</sup>は、A環の環を構成する炭素原子に結合しており、各々同一又は異なって、水酸基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルホキシド基、低級アルキ

ルアミノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルボニルアミノ基又はグループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基を表すか、2つの $R^1$ がいっしょになってオキシ基を形成する。

5  $m$ は、0又は1～4の整数である。

$n$ は、0又は1を表す。

$R^{3a}$ 及び $R^{3b}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表す。

10  $R^4$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表す。

$R^{5a}$ 及び $R^{5b}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のハロゲン化アルキル基を表す。

そして $R^{3b}$ と $R^{5a}$ とがいっしょになって $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ を形成してもよい。

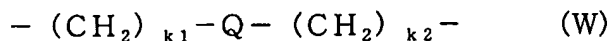
15  $R^6$ は、各々同一又は異なって、ハロゲン原子又は炭素数1～3のアルキル基を表す。

$x$ は、0又は1～8の整数を表す。

$R^7$ は、 $-\text{O}-$ 若しくは $-\text{CH}_2-$ を表すか、又は $R^7$ と $R^8$ とがいっしょになって $-\text{CH}=\text{CH}-$ を形成する。

20  $R^8$ は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 若しくは $-\text{C}(\text{O})-$ を表すか、又は $R^7$ と $R^8$ とがいっしょになって $-\text{CH}=\text{CH}-$ を形成する。但し、 $R^7$ と $R^8$ とが同時に $-\text{O}-$ となることはない。

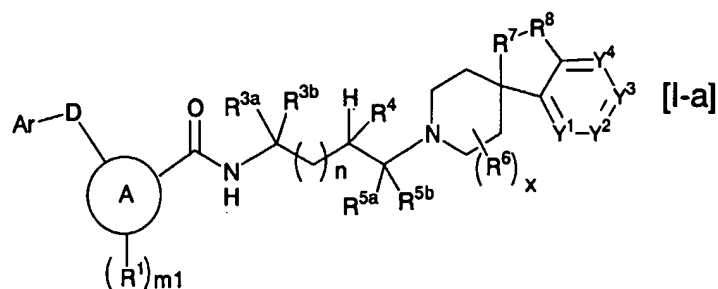
25  $\text{Ar}$ は、置換基を有していてもよい単環性若しくは双環性のアリール基又はヘテロアリール基を表し、該置換基としては、ハロゲン原子、シアノ基、フッ素原子で置換されていてもよい低級アルキルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルカルボニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びグループ $\alpha$ からなる群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキル基からなる群から選択される1種若しくは2種以上であり、そして該置換基は、 $R^{2a}$ 又は $R^{2b}$ とがいっしょになって、一般式(W)



[式中、Qは、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{NH}-$ を表す。k<sub>1</sub>及びk<sub>2</sub>は、同一又は異なって、0又は1～2の整数を表す。但し、k<sub>1</sub>及びk<sub>2</sub>が同時に0となることはない。]で表される置換基を形成してもよい。

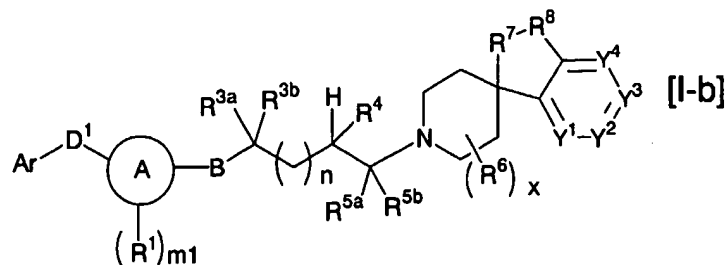
- 5  $\text{Y}^1$ は、 $-\text{CR}^{9a}-$ 又は $-\text{N}-$ を表し、 $\text{Y}^2$ は、 $-\text{CR}^{9b}-$ 又は $-\text{N}-$ を表し、 $\text{Y}^3$ は、 $-\text{CR}^{9c}-$ 又は $-\text{N}-$ を表し、そして $\text{Y}^4$ は、 $-\text{CR}^{9d}-$ 又は $-\text{N}-$ を表す。 $\text{R}^{9a}$ 、 $\text{R}^{9b}$ 、 $\text{R}^{9c}$ 及び $\text{R}^{9d}$ は、各々同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表す。但し、 $\text{Y}^1 \sim \text{Y}^4$ のうち同時に2つ以上が $-\text{N}-$ となることはない。]で表されるスピロペリジン誘導体又はその薬学上許容される塩。
- 10 グループ $\alpha$ ：水酸基、ハロゲン原子、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基及び低級アルキルカルボニル基。

## 2. スピロペリジン誘導体が、一般式 [I-a]



- 15 [式中、A環、D、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^{3a}$ 、 $\text{R}^{3b}$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{5a}$ 、 $\text{R}^{5b}$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、Ar、 $\text{Y}^1$ 、 $\text{Y}^2$ 、 $\text{Y}^3$ 、 $\text{Y}^4$ 、m<sub>1</sub>、n及びxは、請求項1に記載のものと同一である。]で表されるものである請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

## 3. スピロペリジン誘導体が、一般式 [I-b]





[式中、 $D^1$ は、A環において置換基Bが結合する炭素原子に隣接した原子に結合しており、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 又は $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_{m_2}-$ を表す。A環、B、 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Ar、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $m_1$ 、 $m_2$ 、n及びxは、請求項1に記載のものと同一である。]で表されるものである請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

4. 置換基Dが、基 $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_{m_2}-$

[式中、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 及び $m_2$ は、請求項1に記載のものと同一である。]である請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

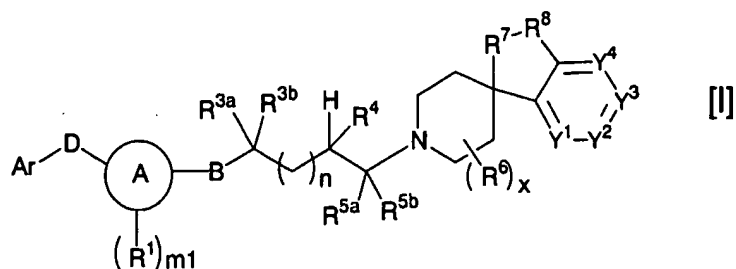
10 5. Arが、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいピロール基、置換基を有していてもよいオキサゾール基及び置換基を有していてもよいイミダゾール基からなる群から選択される基である請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

6.  $R^7$ が、 $-O-$ であり、且つ $R^8$ が、 $-CH_2-$ である請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

7.  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 及び $Y^4$ が、いずれも $-CH-$ である請求項1に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

8. 一般式[I]で表される化合物又はその薬学上許容される塩を含有する医薬組成物。

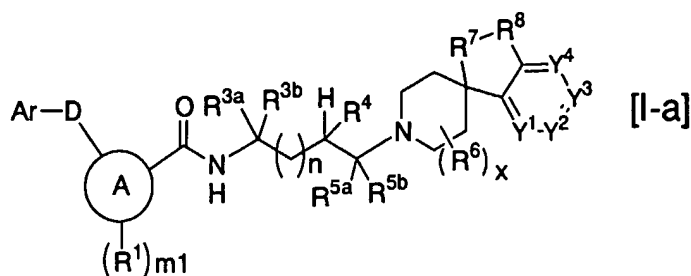
20 9. 一般式[I]



[式中、A環、B、D、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Ar、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $m_1$ 、n及びxは、請求項1に記載のものと同一である。]で表される化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分とするノシセプチン受容体拮抗薬。

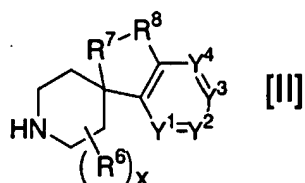
10. 一般式 [I] で表される化合物又はその薬学上許容される塩を有効成分とする、鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬耐性克服薬、麻薬性鎮痛薬による依存性若しくは退薬性症候群克服薬、鎮痛作用増強薬、抗肥満薬、脳機能改善薬、アルツハイマー病予防薬、アルツハイマー病治療薬、痴呆症予防薬、抗痴呆薬、精神分裂症治療薬、パーキンソン病治療薬、舞踏病治療薬、抗うつ薬、尿崩症治療薬、多尿症治療薬又は低血圧治療薬。

11. 一般式 [I-a]

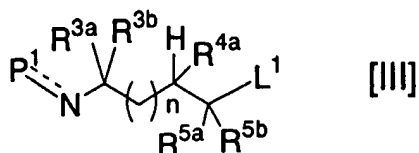


- 10 [式中、A環、D、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m<sub>1</sub>、n及びxは、請求項1に記載のものと同じである。] で表される化合物の製造方法であって、

(1a) 一般式 [II]

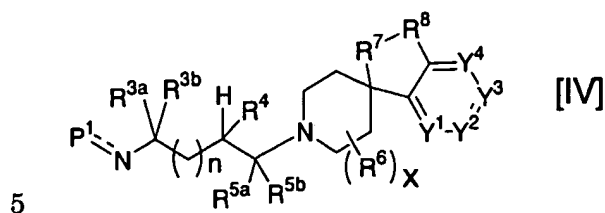


- 15 [式中、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>及びxは、前記に同じである。] で表される化合物と、一般式 [III]

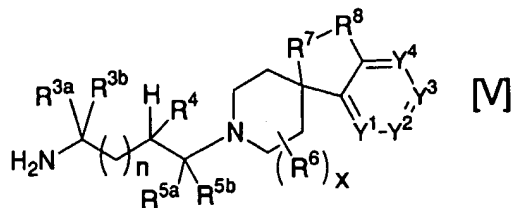


- 20 [式中、P<sup>1</sup>は、保護基を表す。L<sup>1</sup>は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基及びp-トルエンスルホニルオキシ基からなる群から選択される脱離基を表すか、又はL<sup>1</sup>とR<sup>4a</sup>とがいっしょになって、エーテル結合(-O-)を形成する。R<sup>4a</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1~3のアルキル基若しくは炭

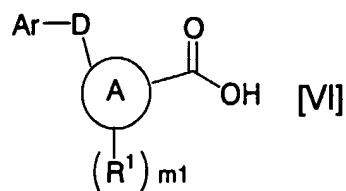
素数 1～3 のハロゲン化アルキル基を表すか、又は  $R^{4a}$  と  $L^1$  とがいっしょになってエーテル結合 (—O—) を形成する。  $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$  は、前記に同じである。] で表される化合物を、塩基性触媒の存在下又は非存在下で縮合して一般式 [IV]



[式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $P^1$ 、 $n$  及び  $x$  は、前記に同じである。] で表される化合物を得る工程、  
(1 b) 一般式 [IV] で表される化合物の保護基  $P^1$  を除去し、一般式 [V]

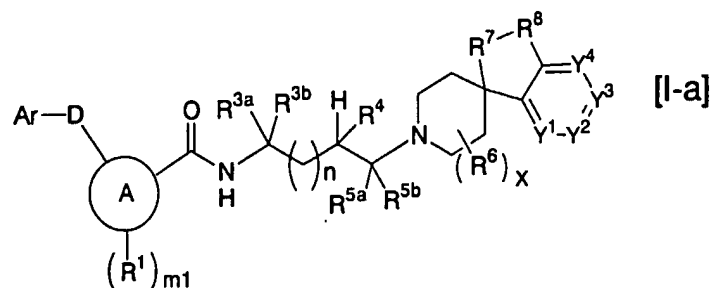


10 [式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $n$  及び  $x$  は、前記に同じである。] で表される化合物を得る工程、  
(1 c) 一般式 [V] で表される化合物と、一般式 [VI]



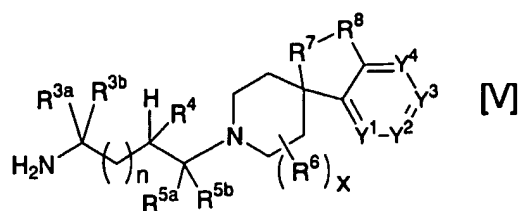
[式中、A 環、Ar、D、 $R^1$  及び  $m1$  は、前記に同じである。] で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合する工程、を包含する方法。

12. 一般式 [I-a]

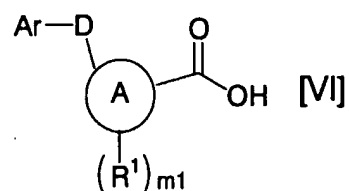


[式中、A環、D、R<sup>1</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Ar、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、m<sub>1</sub>、n及びxは、請求項1に記載のものと同じである。] で表される化合物の製造方法であって、

# 5 一般式 [V]

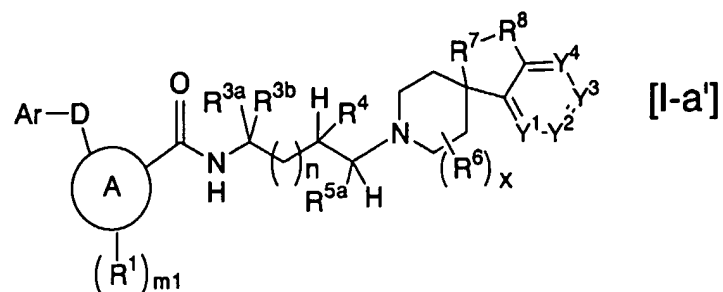


[式中、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>、n及びxは、前記に同じである。] で表される化合物と一般式 [VI]



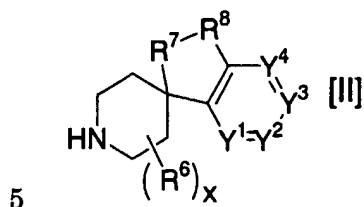
- 10 [式中、A環、Ar、D、R<sup>1</sup>及びm<sub>1</sub>は、前記に同じである。] で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合する工程、を包含する方法。

# 13. 一般式 [I-a']

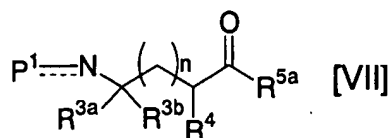


[式中、A環、D、 $R^1$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Ar、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、m1、n及びxは、請求項1に記載のものと同じである。]で表される化合物の製造方法であって、

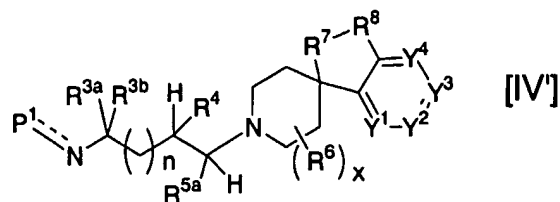
(2a) 一般式 [III]



[式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 及びxは、前記に同じである。]で表される化合物と一般式 [VII]



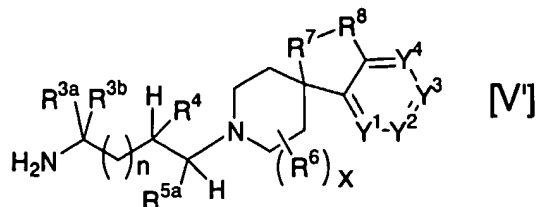
10 [式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 及び、nは、前記に同じである。P<sup>1</sup>は、保護基を表す。]で表される化合物を還元剤の存在下で縮合して一般式 [IV']



[式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、P<sup>1</sup>、n及びxは、前記に同じである。]で表される化合物を得る工程、

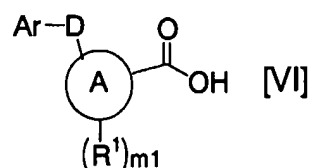
(2b) 一般式 [IV']で表される化合物の保護基P<sup>1</sup>を除去し、一般式

15 [V']



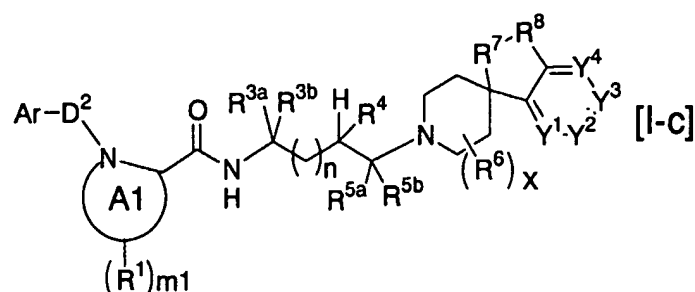
[式中、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、x及びnは、前記に同じである。]で表される化合物を得る工程、

(2c) 一般式 [V'] で表される化合物と、一般式 [VI]

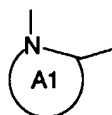


[式中、A環、D、Ar、R¹及びm1は、前記に同じである。] で表される化合物又はその反応性誘導体とを縮合する工程、を包含する方法。

5 14. 一般式 [I-c]

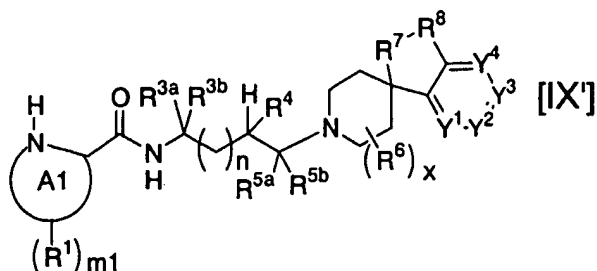


[式中、D²は、-CO-又は-[C(R²ᵃ)(R²ᵇ)]ₘ₃-CH(R²ᶜ)-を表す。R²ᶜは、R²ᵃと同義である。m3は、0又は1を表す。A1環

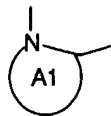


10 は、窒素原子を少なくとも1つ含有している3～6員の単環性の芳香族環又は脂肪族環を表し、-CONH-は、A1環上において置換基D²が結合している窒素原子に隣接した炭素原子上に結合している。R³ᵃ、R³ᵇ、R⁴、R⁵ᵃ、R⁵ᵇ、R⁶、R⁷、R⁸、Ar、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、m1、n及びxは、請求項1に記載のものと同じである。] で表される化合物の製造方法であって、

15 一般式 [IX']



[式中、A 1 環



$R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^{5a}$ 、 $R^{5b}$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 、 $Y^4$ 、 $m1$ 、 $n$ 及び $x$ は、前記に同じである。] で表される化合物と、一般式 [X]

5       $Ar-Z$       [X]

[式中、Zは、 $-[C(R^{2a})(R^{2b})]_{m3}-CO-R^{2c}$ 、又は $-COOH$ 若しくはその反応性誘導体を表す。 $R^{2c}$ は、 $R^{2a}$ と同義である。 $m3$ は、0又は1を表す。 $Ar$ は、前記に同じである。] で表される化合物とを縮合する工程を包含する方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03878

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D221/20, 403/12, 413/12, 491/107, 491/20, A61K31/438,  
31/444, 31/455, 31/497, A61P3/04, 9/02, 13/02, 25/00, 25/04,  
25/18, 25/24, 25/28, 25/30, 29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D221/20, 403/12, 413/12, 491/107, 491/20, A61K31/438,  
31/444, 31/455, 31/497, A61P3/04, 9/02, 13/02, 25/00, 25/04,  
25/18, 25/24, 25/28, 25/30, 29/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/06545 A1 (Schering Corp.), 10 February, 2000 (10.02.00), Full text & AU 9952056 A & BR 9912495 A & EP 1100781 A1 & NO 200100467 A & CZ 200100282 A & SK 200100096 A & CN 1311777 A & KR 2001071956 A & HU 200103840 A & ZA 200100150 A & MX 2001001025 A	1-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
16 July, 2002 (16.07.02)

Date of mailing of the international search report  
30 July, 2002 (30.07.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03878

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/29696 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG.), 17 June, 1999 (17.06.99), Full text & JP 2001-525414 A Full text & ZA 9811345 A & AU 9921578 A & EP 1037892 A1 & BR 9813543 A & US 6166209 & CN 1281459 A & KR 2001032958 A & MX 2000005605 A	1-14
A	WO 01/07050 A1 (Schering Corp.), 01 February, 2001 (01.02.01), Full text & AU 200026298 A & NO 200200392 A & EP 1200087 A1 & BR 200012801 A	1-14
A	EP 1180513 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 20 February, 2002 (20.02.02), Full text & JP 2001-11073 A Full text & WO 00/66551 A1 & AU 200041433 A	1-14
A	JP 2001-302633 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 31 October, 2001 (31.10.01), Full text & WO 01/25200 A1 & AU 200074487 A	1-14
P, A	WO 02/26714 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 04 April, 2002 (04.04.02), Full text (Family: none)	1-14

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D221/20, 403/12, 413/12, 491/107, 491/20, A61K31/438, 31/444, 31/455, 31/497,  
A61P3/04, 9/02, 13/02, 25/00, 25/04, 25/18, 25/24, 25/28, 25/30, 29/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D221/20, 403/12, 413/12, 491/107, 491/20, A61K31/438, 31/444, 31/455, 31/497,  
A61P3/04, 9/02, 13/02, 25/00, 25/04, 25/18, 25/24, 25/28, 25/30, 29/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/06545 A1 (SCHERING CORPORATION) 2000. 02. 10, 全文 & AU 9952056 A & BR 9912495 A & EP 1100781 A1 & NO 200100467 A & CZ 200100282 A & SK 200100096 A & CN 1311777 A & KR 2001071956 A & HU 200103840 A & ZA 200100150 A & MX 2001001025 A	1-14
A	WO 99/29696 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 1999. 06. 17, 全文 & JP 2001-525414 A, 全文 & ZA 9811345 A & AU 9921578 A & EP 1037892 A1 & BR 9813543 A & US 6166209 & CN 1281459 A & KR 2001032958 A & MX 2000005605 A	1-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 07. 02

国際調査報告の発送日

30.07.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4P

2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/07050 A1 (SCHERING CORPORATION) 2001. 02. 01, 全文 & AU 200026298 A & NO 200200392 A & EP 1200087 A1 & BR 200012801 A	1 - 1 4
A	EP 1180513 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2002. 02. 20, 全文 & JP 2001-11073 A, 全文 & WO 00/66551 A1 & AU 200041433 A	1 - 1 4
A	JP 2001-302633 A (武田薬品工業株式会社) 2001. 10. 31, 全文 & WO 01/25200 A1 & AU 200074487 A	1 - 1 4
PA	WO 02/26714 A1 (武田薬品工業株式会社) 2002. 04. 04, 全文 (ファミリーなし)	1 - 1 4